**Prof. univ. dr. abil. Carmen SOLCAN**
**Universitatea de Ştiinţe Agricole şi Medicină Veterinară**
***"Ion Ionescu de la Brad"* Iaşi**

# HISTOLOGIE VETERINARĂ

**Editura „Ion Ionescu de la Brad"**

**Iaşi, 2018**

**Referenţi ştiinţifici Prof. univ. dr Corneliu V. COTEA**
Universitatea de Ştiinţe Agricole şi Medicină Veterinară, "Ion Ionescu de la Brad" din Iaşi
**Prof. univ. dr. Manuela MILITARU**
Universitatea de Ştiinţe Agronomice şi Medicină Veterinară, Bucureşti

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României**
**SOLCAN, CARMEN**
**Histologie veterinară** / Carmen Solcan. - Iaşi : Editura Ion Ionescu de la Brad, 2018
Conţine bibliografie
ISBN 978-973-147-285-0

636.09

## Cuvânt înainte

Lucrarea se adresează în primul rând studenţilor în domeniile Medicină Veterinară și Biologie, dar în virtutea conceptului actual *One Health* apreciem că este utilă tuturor specialiștilor interesați de sănătatea globală (medici, biologi, biotehnologi etc.). Sunt prezentate date actuale privind structura ţesuturilor şi organelor la animale. Pentru a facilita înţelegerea histologiei propriu-zise prezentăm succint unele noţiuni de anatomie şi fiziologie. Cu toate că în cadrul experienței de aproape 30 de ani în cadrul disciplinei, sub îndrumarea mentorului s-a acumulat o colecție bogată de imagini histologice și histochimice și imunohistochimice rezultate din cercetările proprii am considerat utilă ilustrarea lucrării și cu unele figuri preluate din literatura clasică în domeniu, pentru care s-a specificat indicele bibliografic.

Având în vedere specificul formării viitorilor medici veterinari și biologi, prezentăm unele aspecte histologice comparative între om, mamifere domestice și păsări.

Aşteptăm cu interes sugestii pentru îmbunătăţirea eventualei ediţii viitoare.

*Adresez mulţumiri şi întreaga recunoştinţă mentorilor mei:*

*-Domnului* ***Prof. univ. dr. Corneliu V. COTEA,*** *membru correspondent al Academiei de Ştiinţe Agricole şi Silvice, pentru îndrumarea şi girul dat întregii activităţi didactice şi ştiinţifice şi disponibilitatea deosebită de colaborare;*

*-Domnului* ***Prof. univ. dr., Doctor Honoris Causa Ioan PAUL,*** *conducătorul tezei de doctorat, membru de onoare al Academiei de Ştiinţe Agricole şi Silvice, creator de şcoală în domeniul Etiomorfopatologiei veterinare, pentru girul dat activităţii ştiinţifice, inclusiv după finalizarea tezei.*

*Mulţumesc de asemenea Doamnei* ***Prof. univ dr. Manuela MILITARU****, membră corespondentă a Academiei de Ştiinţe Agricole şi Silvice pentru analiza prezentei lucrări şi suportul profesional şi spiritual constant şi dezinteresat.*

**Carmen SOLCAN**

**CUPRINS**


| | | |
|---|---|---|
| 1. | ***HEMATOPOIEZA*** | 11 |
| | ***ELEMENTELE FIGURATE ALE SÂNGELUI*** | |
| 1.1 | *Măduva osoasă hematogenă* | 13 |
| 1.2 | *Eritropoieza* | 14 |
| 1.2.1 | *Hematia* | 16 |
| 1.3 | *Granulocitopoieza* | 17 |
| 1.3.1 | *Neutrofilele* | 19 |
| 1.3.2 | *Eozinofilele* | 21 |
| 1.3.3 | *Bazofilele* | 23 |
| 1.4 | *Limfocitopoieza* | 23 |
| 1.4.1 | *Limfocitele* | 24 |
| 1.5 | *Monocitopoieza* | 25 |
| 1.5.1 | *Monocitul* | 25 |
| 1.6. | *Trombocitopoieza* | 27 |
| 1.6.1 | *Plachetele sanguine* | 28 |
| 1.7 | *Celulele ţesutului sanguin la păsări* | 29 |
| | *Bibliografie* | 31 |
| 2. | ***SISTEMUL IMUN. ORGANE LIMFOPOIETICE*** | 33 |
| 2.1 | *Antigenii* | 33 |
| 2.2 | *Anticorpii (imunoglobulinele)* | 33 |
| 2.2.1 | *Clasele de imunoglobuline sau anticorpi* | 34 |
| 2.3 | *Celulele sistemului imunitar* | 36 |
| 2.3.1 | *Limfocitele* | 37 |
| 2.4 | *Complexul major de histocompatibilitate(CMH)* | 39 |
| 2.5 | *Celulele prezentatoare de antigen (CPA)* | 41 |
| 2.6 | *Timusul* | 43 |
| 2.7 | *Bursa lui Fabricius* | 50 |
| 2.8 | *Organele limfoide secundare* | 54 |
| 2.8.1 | *Limfonodul* | 54 |
| 2.8.2 | *Splina* | 61 |
| 2.8.3 | *Ţesutul limfoid asociat mucoaselor şi pielii* | 66 |
| | *Bibliografie* | 70 |
| 3. | ***SISTEMUL CIRCULATOR*** | 71 |
| 3.1 | *Structura sistemului circulator* | 71 |
| 3.1.1 | *Endoteliul vascular* | 72 |
| 3.2 | *Sistemul arterial, generalități* | 74 |
| 3.2.1 | *Arterele elastice* | 75 |
| 3.2.2 | *Arterele de tip muscular* | 76 |
| 3.2.3 | *Arterele mici sau arteriolele mari* | 78 |
| 3.3 | *Structura capilarelor* | 79 |

| | | |
|---|---|---|
| 3.3.1 | *Tipuri de capilare* | 80 |
| 3.4 | *Structura histologică a venulelor și venelor* | 84 |
| 3.5 | *Cordul* | 85 |
| 3.5.1 | *Sistemul excito-conducator al cordului* | 88 |
| 3.6 | *Sistemul vascular limfatic* | 90 |
| | *Bibliografie* | 93 |
| 4. | ***SISTEMUL DIGESTIV*** | 95 |
| | *Tractul digestiv* | 95 |
| 4.1 | *Structura histologică a tractului digestiv* | 96 |
| 4.1.1 | *Tipurile de mucoasă întâlnite în tractul gastro-intestinal* | 97 |
| 4.2 | *Cavitatea orală (bucală)* | 99 |
| 4.2.1 | *Buza* | 99 |
| 4.2.2 | *Limba* | 101 |
| 4.2.3 | *Mugurii gustativi* | 104 |
| 4.3 | *Faringele* | 106 |
| 4.4 | *Structura histologică a dintelui* | 106 |
| 4.5 | *Esofagul* | 111 |
| 4.5.1 | *Guşa (ingluvia)* | 114 |
| 4.6 | *Stomacul la rumegătoare* | 115 |
| 4.7 | *Stomacul la păsări* | 118 |
| 4.8 | *Stomacul la monogastrice* | 121 |
| 4.9 | *Intestinul* | 129 |
| 4.9.1 | *Structura histologică a duodenului* | 130 |
| 4.10 | *Structura histologică a intestinului gros* | 138 |
| | *Bibliografie* | 140 |
| 5. | ***GLANDELE ANEXE ALE SISTEMULUI DIGESTIV*** | 142 |
| 5.1 | *Glandele salivare* | 142 |
| 5.1.1 | *Glanda parotidă* | 145 |
| 5.1.2 | *Glandele submandibulare și sublinguale* | 148 |
| 5.2 | *Pancreasul* | 149 |
| 5.3 | *Ficatul* | 153 |
| 5.3.1 | *Lobulul hepatic clasic* | 155 |
| 5.3.2 | *Hepatocitele* | 159 |
| 5.3.3 | *Canalele biliare* | 161 |
| 5.4 | *Acinul hepatic* | 163 |
| 5.5 | *Funcțiile ficatului* | 164 |
| 5.6 | *Vezica biliară* | 165 |
| | *Bibliografie* | 167 |
| 6. | ***SISTEMUL RESPIRATOR LA MAMIFERE*** | 169 |
| 6.1 | *Epiteliul respirator* | 171 |

| | | |
|---|---|---|
| 6.2 | *Vestibulul nazal* | 172 |
| 6.2.1 | *Cavităţile nazale* | 172 |
| 6.3 | *Analizatorul olfactiv* | 173 |
| 6.4 | *Laringele* | 176 |
| 6.5 | *Traheea* | 177 |
| 6.6 | *Bronhiile* | 179 |
| 6.6.1 | *Bronhiolele* | 181 |
| 6.6.2 | *Bronhiolele terminale şi respiratorii* | 183 |
| 6.2.3 | *Ductele sau canalele alveolare* | 184 |
| 6.2.4 | *Alveolele pulmonare* | 185 |
| 6.3 | *Pleura* | 190 |
| 6.4 | *Sistemul respirator la păsări* | 193 |
| 6.4.1 | *Cavităţile nazale* | 193 |
| 6.4.2 | *Laringotraheea* | 195 |
| 6.4.3 | *Traheea* | 196 |
| 6.4.4 | *Bronhiile şi pulmonul* | 196 |
| | *Bibliografie* | 199 |
| 7. | ***SISTEMUL URINAR*** | 201 |
| 7.1 | *Corpusculul Malpighi* | 204 |
| 7.1.1 | *Mecanismul filtrării glomerulare* | 208 |
| 7.2 | *Tubul contort proximal* | 209 |
| 7.3 | *Ansa Henle* | 211 |
| 7.4 | *Aparatul juxtaglomerular* | 214 |
| 7.5 | *Canalele şi tubii colectori* | 216 |
| 7.6 | *Vascularizaţia rinichilor* | 217 |
| 7.7 | *Căile urinare* | 221 |
| 7.7.1 | *Ureterul* | 221 |
| 7.7.2 | *Vezica urinară* | 222 |
| 7.7.3 | *Uretra* | 225 |
| | *Bibliografie* | 225 |
| 8. | ***SISTEMUL ENDOCRIN*** | 227 |
| 8.1 | *Hipotalamusul* | 228 |
| 8.2 | *Hipofiza* | 229 |
| 8.2.1 | *Adenohipofiza* | 231 |
| 8.3 | *Epifiza* | 237 |
| 8.4 | *Tiroida* | 239 |
| 8.5 | *Glandele paratiroide* | 241 |
| 8.6 | *Suprarenala* | 242 |
| 8.7 | *Pancreasul endocrin* | 252 |
| 8.8 | *Sistemul neuroendocrin difuz* | 253 |
| | *Bibliografie* | 255 |

| | | |
|---|---|---|
| 9. | ***SISTEMUL GENITAL MASCULIN*** | 255 |
| 9.1 | *Tubii seminiferi* | 256 |
| 9.1.1 | *Spermatogeneza* | 258 |
| 9.1.2 | *Spermiogeneza* | 260 |
| 9.1.3 | *Celulele Sertoli* | 262 |
| 9.2 | *Căile spermatice* | 267 |
| 9.2.1 | *Epididimul* | 267 |
| 9.3 | *Glandele anexe ale sistemului genital masculin* | 270 |
| 9.3.1 | *Glandele seminale* | 270 |
| 9.3.2 | *Glanda prostată* | 270 |
| 9.3.3 | *Glanda bulbo-uretrală* | 273 |
| 9.4 | *Penisul* | 273 |
| | *Bibliografie* | 275 |
| 10. | ***SISTEMUL GENITAL FEMEL*** | 277 |
| 10.1 | *Ovarul* | 277 |
| 10.2 | *Căile genitale female* | 289 |
| 10.2.1 | *Structura histologică a oviductelor* | 289 |
| 10.2.2 | *Structura histologică a uterului* | 292 |
| 10.2.3 | *Structura histologică a cervixului* | 296 |
| 10.2.4 | *Structura histologică a vaginului* | 298 |
| 10.3 | *Structura histologică a glandelor mamare* | 299 |
| 10.4 | *Structura ovarului la păsări* | 303 |
| 10.4.1 | *Magnum (camera albuminogenă)* | 308 |
| 10.4.2 | *Istmul* | 309 |
| 10.4.3 | *Uterul* | 310 |
| 10.4.4 | *Vagina* | 311 |
| | *Bibliografie* | 313 |
| 11. | ***PIELEA ȘI PRODUSELE CORNOASE ALE PIELII*** | 314 |
| 11.1 | *Epiderma (epiteliul pavimentos stratificat cheratinizat)* | 314 |
| 11.1.1 | *Celulele din epidermă* | 317 |
| 11.1.2 | *Terminaţiile nervoase libere* | 320 |
| 11.1.3 | *Structura histologică a părului* | 322 |
| 11.1.4 | *Glandele sebacee și sudoripare* | 324 |
| 11.2 | *Copita* | 327 |
| | *Bibliografie* | 330 |
| 12. | ***SISTEMUL NERVOS*** | 331 |
| 12.1 | *Structuri protectoare ale sistemului nervos central* | 332 |
| 12.2 | *Substanța albă și cenușie* | 336 |
| 12.2.1 | *Ultrastructura neuronilor* | 338 |

12.2.2 *Potențialele membranare* 342
12.2.3 *Teaca de mielină și mielinizarea axonului* 343
12.3 *Celulele gliale* 346
12.4 *Sistemul nervos central* 352
12.4.1 *Trunchiul cerebral* 353
12.4.2 *Cerebelul* 354
12.4.3 *Măduva spinării* 357
12.5 *Sistemul nervos periferic* 360
12.5.1 *Fibrele nervoase* 360
12.5.2 *Ganglionii nervoși* 363
*Bibliografie* 371

13. ***ORGANELE DE SIMȚ*** 373
*13.1 Tunica externă a globului* 373
*13.1.1 Sclerotica* 373
*13.1.2 Corneea* 374
*13.2 Tunica mijlocie vasculară (uveea)* 376
*13.2.1 Coroida* 376
*13.2.2 Corpii ciliari* 378
*13.2.3 Irisul* 379
*13.3 Retina* 382
*13.4 Conjunctiva* 386
*13.5 Analizatorul acustico-vestibular* 389
*13.5.1 Urechea externă* 389
*13.5.2 Urechea medie* 390
*13.5.3 Urechea internă* 391
*13.5.4 Receptorii vestibulari* 392
*13.5.5 Analizatorul auditiv* 396
*Bibliografie* 400

# HEMATOPOIEZA

## ELEMENTELE FIGURATE ALE SÂNGELUI

Durata de viaţă a celulelor sanguine este scurtă, de aceea ele trebuiesc înlocuite continuu cu altele noi produse de celulele stem din organele hematopoietice (gr. *Haima,* sânge; *poiesis,* formare).

Celulele stem pluripotente ale măduvei osoase hematogene vor produce toate celulele ţesutului sanguin. Maturarea acestor celule se produce în urma proceselor denumite:***eritropoieză (gr.erythros, roşu, poiesis), granulocitopoieză, monocitopoieză şi megacariocitopoieză***[5,9]. Tot măduva osoasă hematogenă va produce şi limfocitele care vor migra în organele limfoide primare. Celulele mature care trec din măduva osoasă în sânge vor suferi procese de diferenţiere şi maturare (fig. 1.1). Acestea au loc în măduva osoasă sub influenţa unor factori de creştere şi maturare.

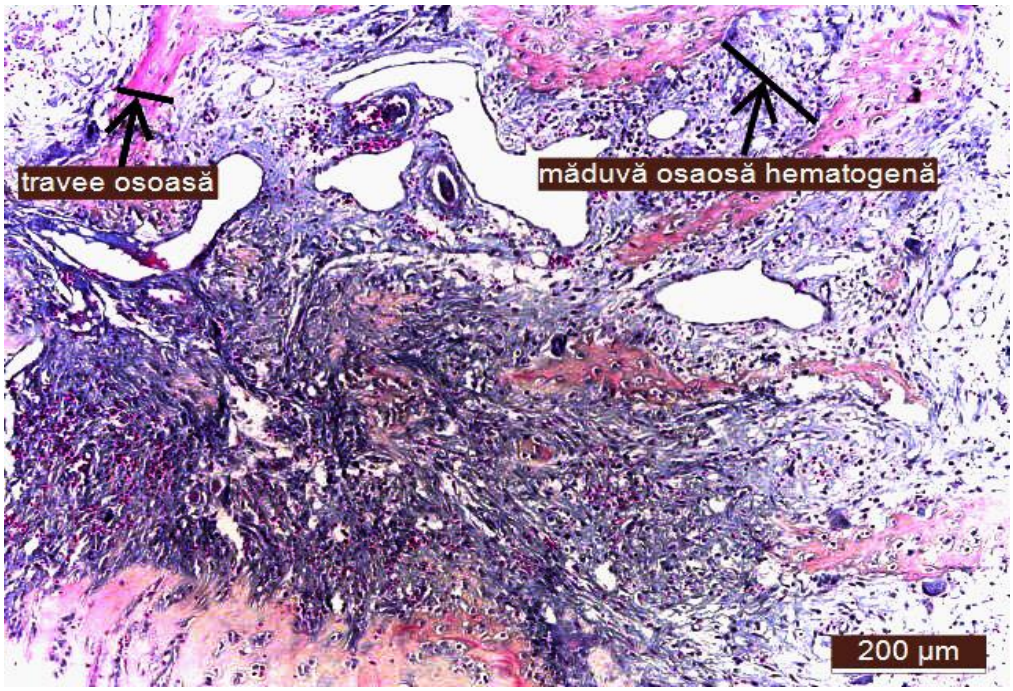



**Fig. 1.1 Măduvă osoasă hematogenă.Epifiză de porc. Col HE x100**

Celulele stem sunt pluripotente capabile de autureînnoire. Din celulele lor fiice se formează celule diferenţiate ireversibil şi primele rămân celule stem[16]. Astfel măduva osoasă dispune de o populaţie constantă de celule stem pluripotente, iar celulele recrutate pentru diferenţiere sunt înlocuite cu celule fiice[6,9].

Celulele stem pluripotente proliferează şi formează o linie celulară din care se vor forma limfocitele (celule limfoide) şi o altă linie care va da naştere celulelor mieloide (granulocite, eritrocite, monocite şi megacariocite). Celulele limfoide

migrează, în stadiile incipiente ale dezvoltării lor, în timus, ganglioni limfatici, splină şi în alte structuri liomfoide, la nivelul cărora proliferează[7, 9].

***Celulele progenitoare şi precursoare***

Celule stem pluripotente proliferează şi dau naştere unor celule fiice care au potenţial redus de diferenţiere, numite progenitoare unipotente sau bipotente. Celule stem pluripotente şi celulele progenitoare din punct de vedere morfologic sunt asemănătoare limfocitelor mari. Celulele progenitoare în urma diviziunii dau naştere atât la ***celule progenitoare cât şi la celule precursoare***[9]. Celulele precursoare sau blaşti, sunt primele care prezintă caracteristici morfologice sugestive tipului celular matur pe care-l vor forma. Celulele precursoare produc numai celule sanguine mature.

Celulele derivate dintr-o celulă ***stem mieloidă produc eritrocite, granulocite, monocite şi megacariocite, toate fiind prezente în aceeaşi colonie***. Celule care dau naştere coloniilor se numesc celule formatoare de colonii (CFC) sau unităţi formatoare de colonii. Convenţia utilizată în numirea acestor colonii a fost ca prima literă să indice tipul de celulă pe care îl produce fiecare colonie. Astfel, MCFC indică o colonie formatoare de monocite, ECFC formează eritrocite, MGCFC formează monocite şi granulocite [6,16] (fig. 1.2).

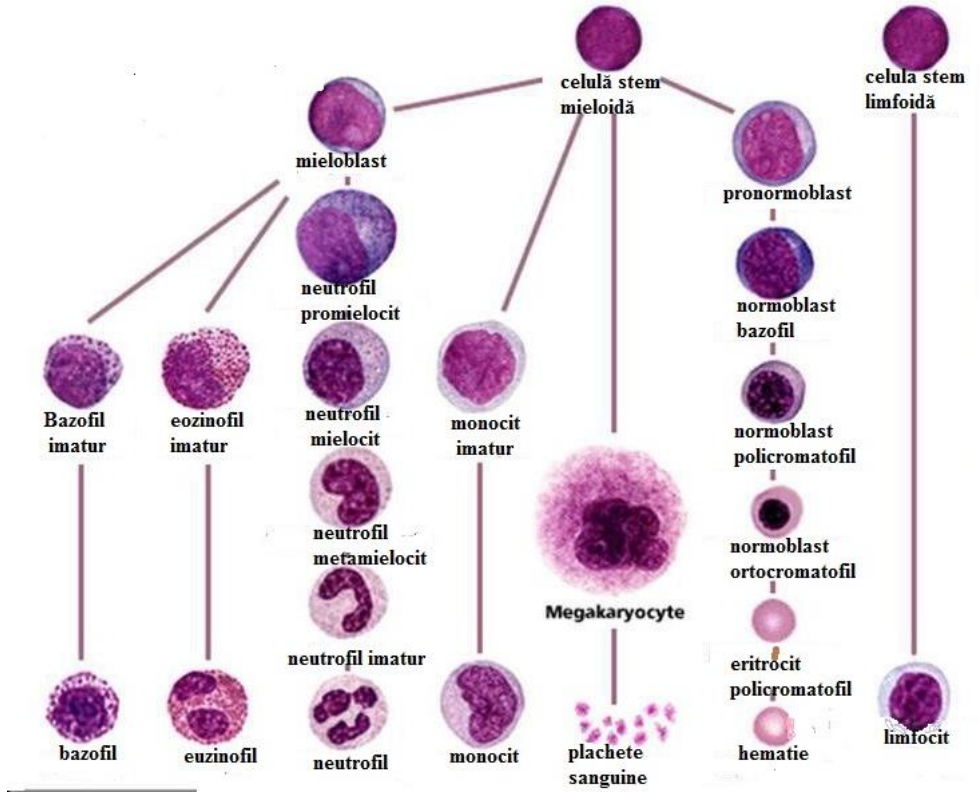



**Fig. 1.2 Hematopoieza**[24]

Hematopoieza se produce sub influienţa mediului local şi a factorilor de creştere. Condiţiile locale sunt asigurate de celulele stromale ale organelor hematopoietice care sintetizează o matrice extracelulară adecvată. Analiza per ansamblu a hematopiezei arată că potenţialul de diferenţiere şi reînnoire al celulelor iniţiale se reduce progresiv[6,16]. In schimb răspunsul mitotic la acţiunea factorilor de creştere se accelerează treptat, devenind maximă când procesul este la jumătate. Ulterior activitatea mitotică se reduce, apar caracteristici morfologice specifice iar în final se formează celulele mature. Atunci când condiţiile de mediu sunt optime, dezvoltarea celulelor sanguine este dependentă de acţiunea factorilor de creştere, de stimulare a coloniilor sau hemopoietine[6, 9].

Rolul lor este de:

-stimularea proliferării celulelor imature (majoritatea progenitoare şi precursoare);
-susţinerea diferenţierii celulelor în curs de maturare şi
-creştere a capacităţii funcţionale a celulelor mature.

Funcţiile de mai sus pot fi realizate de un acelaşi factor de creştere sau de factori diferiţi.

Hematopoieza se desfășoară în diferite organe ale organismului în funcție de stadiul de dezvoltare[3]. In stadiile iniţiale ale embriogenezei celulele sanguine se formează în mezodermul sacului vitelin. Ulterior, ficatul, splina și limfonodurile asigură hematopoieza temporar. Debutul osificării oaselor în viaţa intrauterină (în luna a-II-a la om) determină şi apariţia măduvei osoase roșii. Pe măsură ce osificarea prenatală se accelerează, măduva osoasă roşie va prelua şi funcţia de hematopoieză ca organ principal[1,3].

La adulți măduva roșie se găsește în primul rând în oasele plate ale craniului, coaste, vertebre și oasele pelvine. Oasele rămase oasele lungi, acumulează gradual grăsime, această măduvă devine galbenă și pierde funcția hematopoietică[9].

In condiţii speciale, hemoragii severe, hipoxie, măduva osoasă galbenă este înlocuită cu măduvă osoasă hematogenă roşie.

## 1.1 Măduva osoasă hematogenă

Este formată din endost, stromă, cordoane hematopoietice şi capilare sinusoidale.

***Endostul*** este un ţesut conjunctiv, foarte bogat în fibre de reticulină, colagen şi sărac în celule conjunctive, care căptușește areolele oaselor. De endost se prinde stroma (fig. 1.3).

***Stroma*** este alcătuită dintr-o reţea tridimensională de fibre de reticulină în ochiurile căreia se află celule reticulare, hematopoietice şi macrofage. Stroma măduvei osoase hematogene conţine colagen de tip I şi III, fibronectină, laminină şi o substanţă care mediază adeziunea celulară numită hemonectina, care interacţionează cu receptorii celulari şi ataşează celulele de stromă[2,4]. Capilarele sinusoide prezente în măduva osoasă hematogenă sunt formate din celule endoteliale aranjate într-un strat discontinuu şi sunt consolidate de un strat de celule reticulare, asociate cu o reţea laxă de fibre de reticulină. Desprinderea celulelor sanguine mature din măduva osoasă este controlată

de factori de eliberare produşi în funcţie de necesităţile organismului. Dintre factorii de eliberare amintim: componenta C3 a complementului, hormoni glucocorticoizi, androgeni şi unele toxine bacteriene[6,9].

Parenchimul hematopoietic se află aşezat în ochiurile reţelei citoreticulului organizat în insule de celule. Populaţia celulară a măduvei osoase poate fi repartizată astfel: 25% linia eritrocitară, 55% granulocitară (neutrofilică), 16% limfocitară, 1% monocitară[4,15].

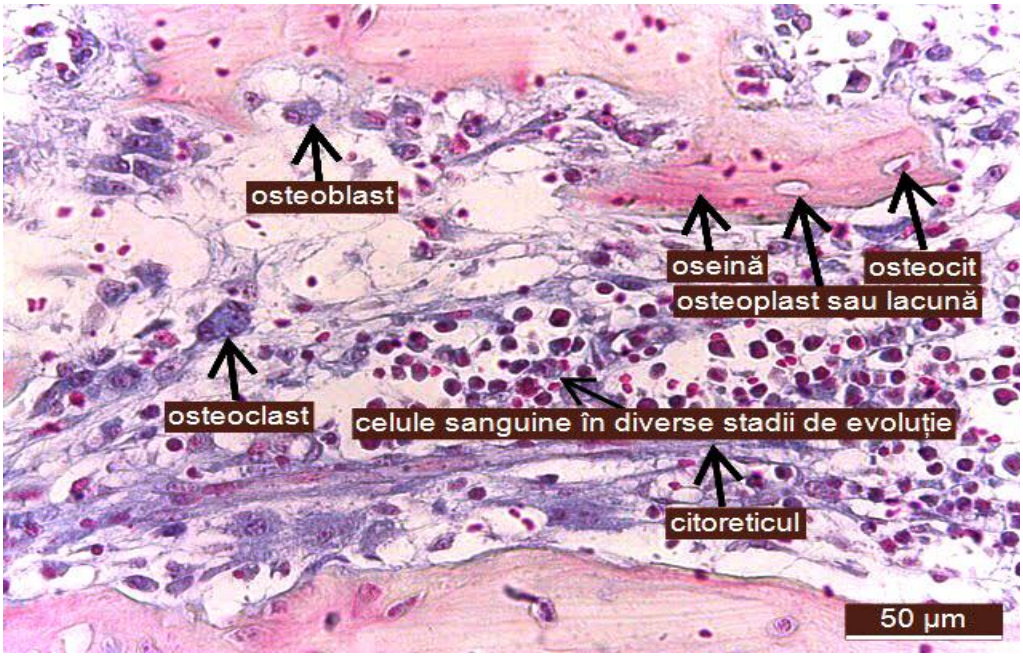



**Fig. 1.3 Componentele măduvei osoase hematogene. Epifiză de porc. Col HE x400.**

Se mai evidenţiază megacariotele, dispersate în număr variat, adipocite, fibroblaste şi rare celule cu capacitate osteogenică. Parenchimul cuprinde două sectoare: mitotic, periferic în care are loc diviziunea şi diferenţierea elementelor sanguine şi sectorul de maturare, unde celulele lipsite de capacitate de diviziune se maturează şi migrează în zona centrală şi de aici în circulaţia sanguină[5,9].

### 1.2 Eritropoieza

Celulele mature sunt cele care s-au diferenţiat până la stadiul în care au capacitatea de a îndeplini toate funcţiile specifice. Maturarea hematiilor constă în sinteza hemoglobinei şi formarea unor celule anucleate, biconcave, cu dimensiuni mici[5,9]; hematiile.

Maturarea hematiilor presupune trecerea lor prin mai multe etape. Volumul celulelor scade, iar dimensiunea nucleilor se reduce până la dispariţia lor la microscopul

optic. Inițial diametrul nucleului scade, densitatea cromatinei creşte progresiv, până la picnoză şi în final este eliminat din celulă. Se produce scăderea treptată a poliribozomilor (reducerea bazofiliei) şi creşterea treptată a hemoglobinei (acidofiliei). Mitocondriile şi celelalte organite se reduc treptat. Intre stadiul de proeritroblast (pronormoblast) şi cel de eritrocit se produc 3-5 diviziuni celulare. Dezvoltarea eritrocitelor de la primul stadiu până la reticulocite durează aproximativ 7zile. Un rol important în procesul de producere al hematiilor îl joacă eritropoietina, fierul, acidul folic şi ciancobalamina (vitamina $B_{12}$). Eritropoietina este o glicoproteină produsă la nivel renal, de către capilarele peritubulare (90%) și la nivel hepatic (10%) care stimulează sinteza de ARNm pentru globină (componenta proteică a moleculei de hemoglobină)[1,5,9].

Diferenţierea eritrocitelor constă în trecerea prin următoarele stadii: ***pronormoblast, normoblast bazofil, normoblast policromatofil, normoblast ortocromatofil, eritrocit policromatofil (reticulocit) şi eritrocite (hematii)***[5].

***Pronormoblastul*** este o celulă mare, cu citoplasmă bazofilă, cromatină laxă şi nucleoli vizibili. Următorul stadiu, normoblast bazofil, are citoplasmă intens bazofilă, nucleu condensat, fără nucleol vizibil. Bazofilia este determinată de numărul mare de poliribozomi implicaţi în sinteza hemoglobinei. In etapa următoarea numărul poliribozomilor se reduce, iar în anumite regiuni începe să se acumuleze hemoglobină. În acest stadiu celula are coloraţie eterogenă şi este denumit normoblast policromatofil. Ulterior, nucleul continuă să se condenseze şi bazofilia dispare, citoplasma devine uniform acidofilă. Această celula formează prelungiri citoplasmatice şi îşi expulzează nucleul împreună cu o cantitate redusă de citoplasmă[1,15] (fig.1.4). Nucleul este fagocitat de macrofage. Celula matură formată conţine un număr redus de poliribozomi care se colorează cu albastru de cresyl briliant în albastru, se agregă şi formează o reţea colorată. Celula poartă numele de eritrocit policromatofil sau reticulocit, care în scurt pierde poliribozomii și se transformă în eritrocit matur[4].

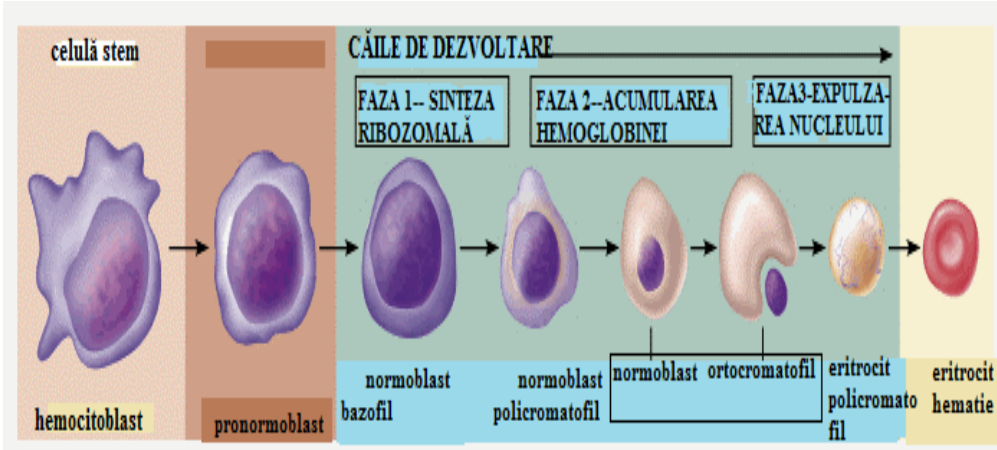



**Fig. 1.4 Eritropoieza**[25.]

### 1.2.1 **Hematia**

Hematiile la mamifere sau globulele roșii, au forma de disc biconcav, sunt anucleate şi trăiesc aproximativ 120 zile. Hematiile la om au un diametru de 7,5µm, grosimea marginală de 2,6 µm iar în centru de 0,8 µm[8,10]. Forma biconcavă favorizează un raport suprafață/volum mare care facilitează schimburile de gaze (fig. 1.5). Hematiile sunt celule flexibile, ceea ce le permite adaptarea la formele neregulate și diametrele reduse ale capilarelor pe care le străbat[8]. Observațiile efectuate *in vivo* au arătat că atunci când străbat unghiurile bifurcațiilor capilare hematiile care conțin hemoglobina normală (HbA) se deformează ușor și dobândesc aspect de cupă. Plasmalema hematiilor a fost studiată, deoarece, poate fi ușor detașată. Ea conține 40% lipide (fosfolipide, colesterol, glicolipide), 50% proteine și 10% hidrați de carbon[6]. Aproximativ jumătate din proteine sunt integrale iar celelalte sunt grupate periferic intern, spre fața plasmatică și formează scheletul membranar care determină forma hematiilor. Una din proteinele scheletului membranar este spectrina, care mediază atașarea mai multor componente membranare de alte elemente citoscheletice, formând o rețea care crește rezistența și flexibilitatea membranei[8,9].

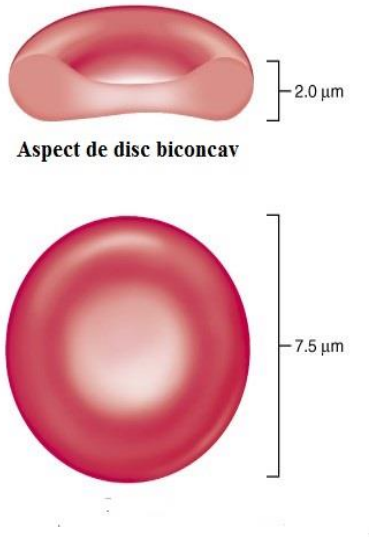



**Fig 1.5 Hematia. Formă de disc biconcav[30]**

Hematiile mature sunt specializate pentru transportul oxigenului și dioxidului de carbon. Aceste funcții sunt atribuite prezenței proteinei hemoglobină în citoplasma acestora. Atomii de fier din hemoglobină (fig. 1.6) leagă moleculele de oxigen, rezultând oxihemoglobina care este responsabilă de culoarea roșie deschisă a sângelui arterial[10]. $CO_2$ difuzează de la celule și țesuturi în vasele sanguine și este transportat la pulmoni parțial dizolvat în sânge și parțial în combinație cu hemoglobina din hematii ca și carbaminohemoglobina, care dă culoarea albastruie a sângelui venos.

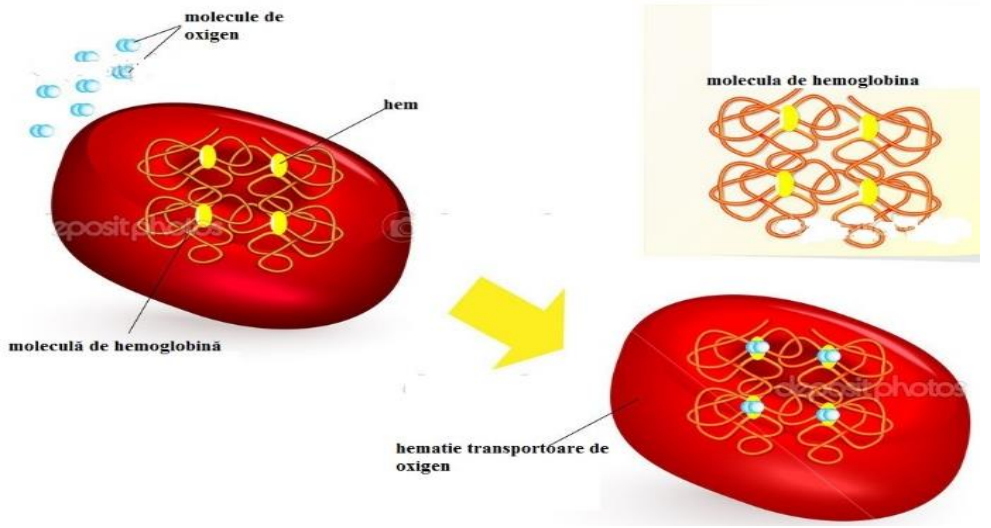



**Fig. 1.6 Structura hemoglobinei. Transportul oxigenului de către hematie[31]**

În timpul maturării și diferențierii în măduva osoasă hematiile sintetizează o cantitate mare de hemoglobină. Înainte ca hematiile să fie eliberate în circulația sistemică, nucleul este exclus din citoplasmă și eritrocitele mature adoptă o formă de disc biconcav[5,6]. Această formă îi conferă cea mai mare suprafață pentru a transporta gazele ($O_2$, $CO_2$). Hematiile mamiferelor mature trecute în circulație sunt anucleate, cu formă de disc biconcav înconjurat de o membrană, celula prezentând o cantitate mare de Hb și anumite enzime[8](fig. 1.3). Sursa de energie a hematiilor este glucoza, care este metabolizată anaerob până la lactat[2] de către enzime ale glicolizei și ale căii hexozo-monofosfat. Deoarece au pierdut nucleul și organitele sintezei proteice acestea nu sintetizează hemoglobină.

Hemoglobina are o concentrație de 33% în citoplasmă. Asocierea reversibilă a hemoglobinei cu $O_2$ sau cu $CO_2$ dă naștere ***oxihemoglobinei*** respectiv ***carbaminohemoglobinei***, reacții specifice transportului gaze[8,10]. Cuplarea hemoglobinei cu monoxid de carbon (***CO) (carboxihemoglobina***) este reacție ireversibilă care duce la scăderea capacității de transport a $O_2$; intoxicația cu CO fiind adesea mortală.

Hematiile îmbătrânite sunt fagocitate în splină, ficat și măduva osoasă. Fierul din hemoglobina hematiilor îmbătrânite este extras în ficat şi splină şi rămâne hemul, care este excretat de ficat sub forma pigmenţilor biliari[4].

## 1.3 Granulocitopoieza

În procesul de maturare a granulocitelor se produce sinteza a numeroase proteine ambalate în două tipuri de organite celulare: granule azurofile şi specifice.

Pentru sinteza acestor proteine cooperează reticulul endoplasmic rugos cu complexul Golgi în două etape succesive. În prima etapă se formează granulele azurofile, care conţin enzime lizozomale. In a doua etapă modificarea activităţii de sinteză determină producerea a numeroase proteine care sunt ambalate în granule specifice. Proteinele care intră în structura acestor granule diferă la cele trei tipuri de granulocite şi au un rol important în realizarea diferitelor funcţii specifice fiecărui tip celular. Astfel, neutrofilele pot participa la distrucţia bacteriilor; eozinofilele şi bazofilele sunt implicate în reglarea procesului inflamator[2,9].

**Maturarea granulocitelor**

Celula cea mai puţin diferenţiată a seriei mieloide este ***mieloblastul*** care are cromatina fin disperată şi nucleoli vizibili. Stadiul următor, ***promielocitul***, are citoplasmă bazofilă şi granule azurofile.

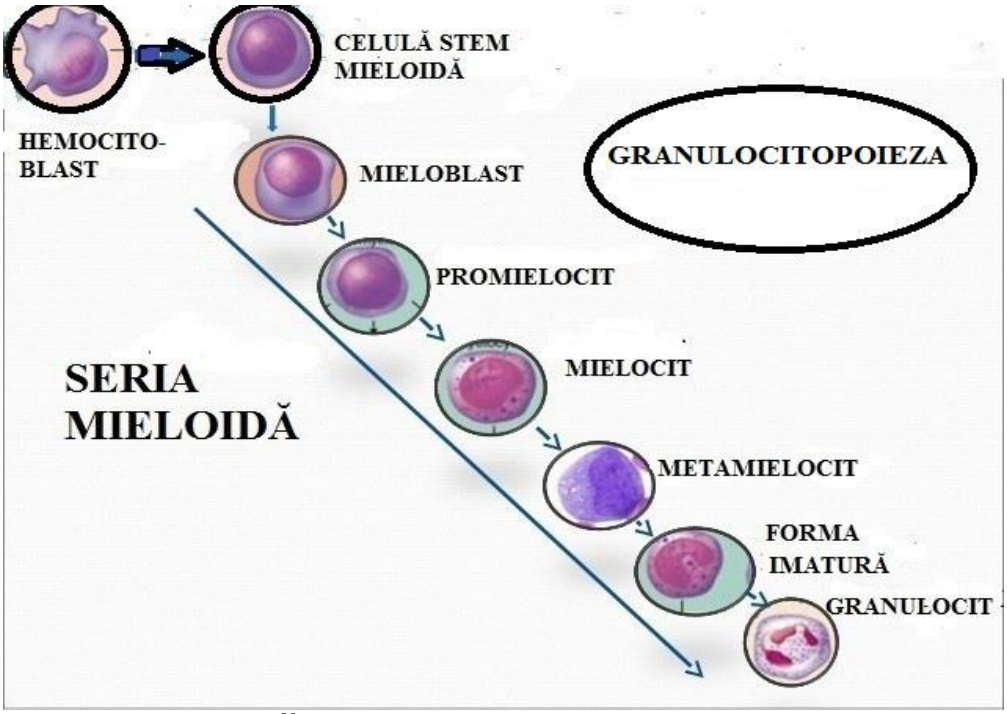



**Fig. 1.7 Granulocitopoieza[26] .**

Granulele conţin enzime lizozomale şi mieloperoxidază. Din promielocite se diferenţiază cele trei tipuri de granulocite. In stadiul de mielocit numărul granulelor specifice creşte progresiv şi în final acestea ocupă cea mai mare parte a citoplasmei. ***Mielocitele neutrofile, bazofile şi eozinofile*** se maturează astfel încât nucleul se condensează şi conţinutul granulelor specifice creşte[1,2] (fig.1.7). Înaintea finalizării maturării granulocitele neutrofile trec printr-un stadiu intermediar în care nucleul este alungit şi curbat. Numărul acestor celule creşte în sânge după stimularea intensă a hematopoiezei.

**Dinamica producerii neutrofilelor**

Perioada între etapa de mieloblast şi neutrofil matur eliberat în circulaţie este de aproximativ 11 zile, în care se produc cinci diviziuni mitotice şi străbat câteva compartimente.

1.***Compartimentul medular de formare*** poate fi subîmpărţit într-unul mitotic (de aproximativ 3 zile) şi unul de maturare (de aproximativ 4 zile).

2.***Compartimentul de stocare medulară*** acţionează asemeni unui tampon, neutrofilele vor fi eliberate în funcţie de necesitate. Neutrofilele rămân în acest compartiment aproximativ 4 zile[3,9].

3.***Compartimentul circulant*** este format din neutrofile aflate în suspensie în plasmă şi circulă prin vasele de sânge

4.***Compartimentul marginal*** conţine neutrofile prezente în sistemul circulator, însă care nu circulă. Acestea sunt localizate în capilare şi sunt excluse temporar din circulaţie prin vasoconstricţie, stau in special la nivel pulmonar, fie în vasele periferice, unde aderă la endoteliu. Compartimentele circulant şi marginal, au dimensiuni aproximativ egale, iar între ele există constant schimburi de celule[9,10]. Neutrofilele şi granulocitele traversează joncţiunile intercelulare dintre celulele endoteliale ale capilarelor şi venulelor postcapilare, prin diapedeză.

5. Tesuturile conjunctive constituie al cincilea compartiment. După 1-4 zile neutrofilele din acest compartiment mor prin apoptoză, indiferent dacă au îndeplinit sau nu funcţia de fagocitoză.

.

**1.3.1 Neutrofilele**

Sunt celule sferice, cu diametrul de 10-12, uneori 15 μm, cu nucleu lobulat; la cele mature acesta are 4-5 lobi, legaţi prin fibre fine de cromatină. Neutrofilele tinere au nucleul nelobulat. Nucleul este bogat în heterocromatină (fig. 1.8). Ocupă 54-62% dintre leucocite[4,6,8] în funcție de specie.

Toate organitele citoplasmatice sunt rare, deşi citoplasma este bogată în granule de glicogen dispersat. Întrucât neutrofilele mature au câteva organite implicate în sinteza proteinelor, ele au capacitatea foarte limitată de regenerare a lizozomilor uzaţi şi a enzimelor cu care sunt implicate în fagocitoză[1,7]. Neutrofilele sunt incapabile să continue funcţionarea şi degenerează după un singur contact cu antigenii. Trecerea neutrofilelor din sânge se realizează prin traversarea capilarelor prin diapedeză (fig. 1.9). Activitatea de fagocitoză intensă şi mobilitate se reflectă prin conţinut mare în proteine contractile, actină-miozină, tubulină, proteine asociate microtubulilor și granulelor citoplasmatice. Intracitoplasmatic sunt prezente următoarele tipuri de granule:

- ***azurofile (lizozomi)*** care conţin substanţe implicate în răspunsul inflamator acut şi activatori ai complementului. Aceste substanţe sunt eliberate în spaţiul extracelular în timpul inflamaţiei;

- ***secretorii,*** conţin enzime antimicrobiene şi

- ***terţiare, mici***, care conţin enzime numite ***gelatinaze***, care eliberate în mediul extracelular acţionează asupra colagenului. Toate organitele citoplasmatice sunt rare, deşi citoplasma este bogată în granule de glicogen dispersat. Întrucât neutrofilele mature au câteva organite implicate în sinteza proteinelor, ele au capacitatea foarte limitată de regenerare a lizozomilor uzaţi şi a enzimelor cu care sunt implicate în fagocitoză. Neutrofilele sunt incapabile să continue funcţionarea şi degenerează după un singur contact cu antigenii.

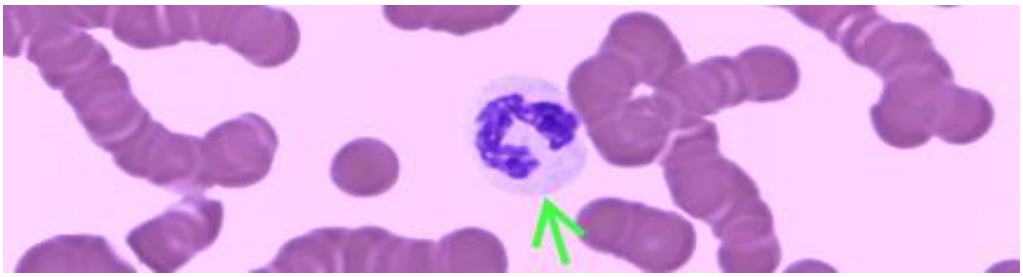


**Fig. 1.8. Frotiu din sânge de cal. Neutrofil tânăr. Col MGGx900**

**Fig. 1.9 Diapedeza neutrofilelor[32]**

Glicogenul din granule este scindat în glucoză, care parcurge calea glicolitică a oxidării și furnizează energie. Aceste celule rezistă în medii anaerobe, unde au capacitatea de a distruge bacteriile din ţesuturi inflamate sau necrozate[2,8].

Durata de viață a neutrofilelor este scurtă, în final mor prin apoptoză. Neutrofilele moarte sunt în general constituienţii celulari ai puroiului. Fiind celule cap de linie, care nu se divid, nu sintetizează o cantitate mare de proteine, în consecință complexul Golgi și reticulul endoplasmic rugos sunt slab reprezentate[2,4]. Activitatea de fagocitoză intensă şi mobilitatea se reflectă prin conţinut mare în proteine contractile, actină-miozină, tubulină şi proteine asociate microtubulilor[8].

Mitocondriile sunt în număr mic şi sunt dependente de glicoliză. Rezerva mare de glicogen le permite să acţioneze în procese inflamatorii unde concentraţia oxigenului este redusă[1,8].

Neutrofilele sunt atrase în special de prezenţa bacteriilor. Ţesuturile distruse eliberează factori chemotactici în urma interacţiunii antigenilor (bacteriilor) cu

anticorpii. Acoperirea antigenilor cu anticorpi şi complement măresc capacitatea de fagocitoză a neutrofilelor, fenomen numit opsonizare[6, 9]. Microorganismele care nu generează chemotaxine sunt foarte patogene, deoarece nu se produce opsonizarea, fiind rezistente la fagocitoza neutrofilelor. Ulterior antigenul este înconjurat de pseudopodele neutrofilului care fuzionează complet şi se formează o veziculă de endocitoză, numită fagozom. Acesta fuzionează cu lizozomii primari care descarcă conţinutul lizozomului în fagozom[5].

Moartea antigenilor este accelerată de formarea peroxidului de hidrogen şi superoxidului prin reducerea enzimatică a oxigenului[6,7]. Prin producerea acestora puterea de distrugere se extinde şi la ţesutul înconjurător. Are loc de asemenea şi stimularea neutrofilelor, care se produce datorită fracţiunii C5a a complementului, intens chemotactică. Receptorii fracţiunii C5a sunt foarte numeroşi în membrana neutrofilelor. Legarea fracţiunii C5a a complementului de receptori induce chemotaxie, degranularea, generarea de peroxid de hidrogen şi superoxid[8,9].

### 1.3.2 Eozinofilele

Sunt celule sferice cu un diametru de 12-17 μm, mai mari decât neutrofilele şi sunt uşor de recunoscut, datorită granulelor mari, care se colorează cu eozină în roşu (fig.1.10). Nucleul este în general bilobat, iar la rumegătoare trilobat, bogat în heterocromatină[5.6].

Fiecare granulă are un centru cristalin (*internum*) orientat paralel cu axa lungă a acesteia. In structura ei intră enzime hidrolitice-histaminaze, molecule de proteină bazică majoră, care conţin resturi de arginină[8]. Proteina bazică majoră reprezintă 50% din conţinutul proteic al granulei şi conferă eozinofilia[6,8]. Această proteină pare să fie implicată în distrugerea paraziţilor. Materialul mai puţin dens care înconjură centrul dens al granulelor este numit și matrice (*externum*). Granulele mai mici sunt prezente la eozinofilul matur şi conţin ***arilsulfataza şi fosfataza acidă***. Citoplasma conţine reticul endoplasmic neted extins, aglomerări de ribozomi, puţin reticul endoplasmic rugos, glicogen abundent, împrăştiat printre mitocondrii[1,8].

***Eozinofilele*** reprezintă 2-4% dintre leucocitele sângelui circulant. Se formează în măduva hematogenă, unde rămân mai multe zile, apoi trec în circulaţia sanguină şi circulă 3-8 ore[5,6] Majoritatea rămân ulterior în piele, pulmon, mucoasa gastrointestinală, după care migrează în secreţia locală. Destinaţia şi durata de viaţă a eozinofilelor nu este complet cunoscută, deoarece câteva dintre ele dau impresia că reintră în circulaţie[2,16].

Numărul mare al eozinofilelor în circulaţia sanguină (eozinofilie) apare în diverse boli parazitare şi inflamaţii cronice[5,6]. În afecţiunile alergice şi în astm numărul eozinofilelor este crescut la nivelul ţesuturilor (în mucoasa nazală, bronhică, piele etc.).

Eozinofilele sunt celule care fagocitează, dar cu o putere microbicidă mai scăzută decât a neutrofilelor. Fagocitoza survine mai ales în cazul paraziţilor astfel: eozinofilele datorită factorilor chemotactici sosesc şi eliberează conţinutul granulelor la exterior[8]. Larvele sunt distruse în acest caz şi datorită anticorpilor şi complementului.

Plasmalema eozinofilelor prezintă receptori pentru IgE, care au un rol important în distrugerea larvelor[1].

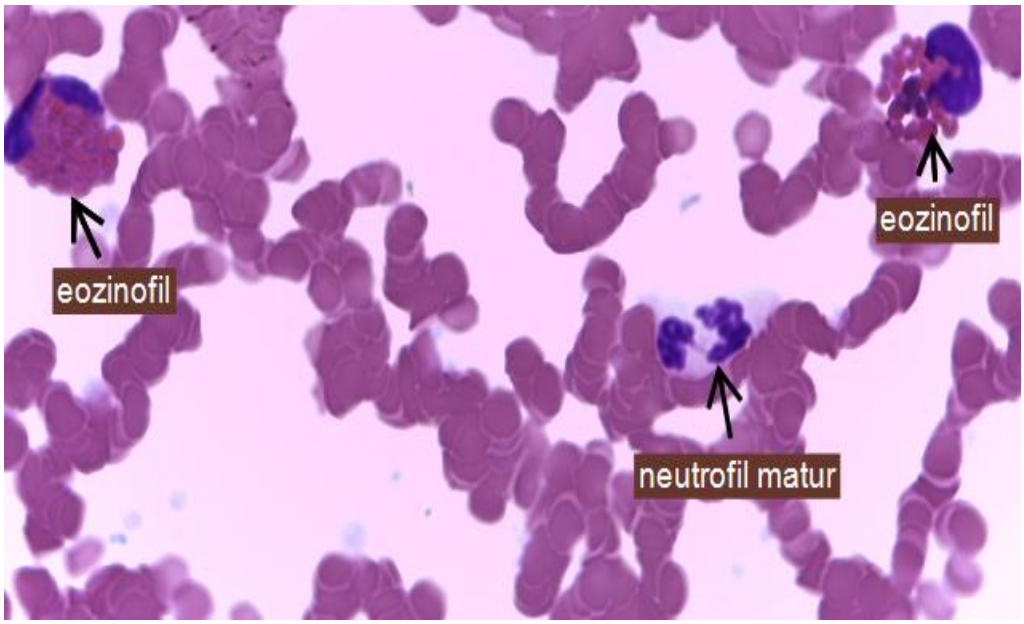



**Fig. 1.10 Frotiu din sânge de cal. Col MGGx900.**

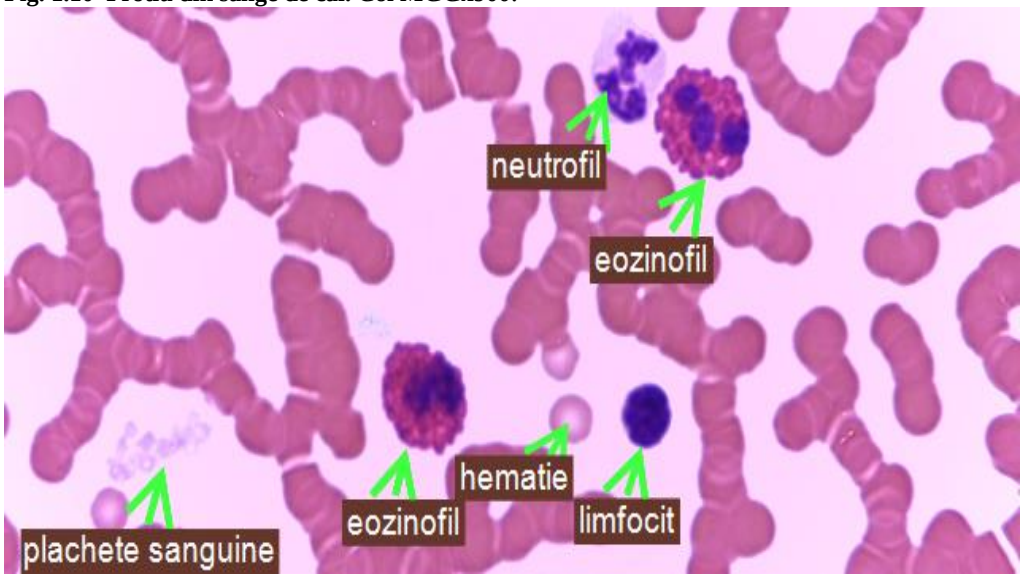



**Fig. 1.10 Frotiu din sânge de cal. Col MGGx900.**

Eozinofilele sunt atrase de factori chemotactici (produşi de bazofile şi de alte celule): histamina, factorul chemotactic eozinofilic, produse bacteriene, componente ale complementului, factorul anafilactic[6,16].

Un rol important al eozinofilelor în ameliorarea unor reacţii de hipersensibilitate, constă în neutralizarea histaminei şi producerea unui factor inhibitor pentru eozinofile, care inhibă degranularea acestora. Substanţele vasoactive produse de bazofile şi mastocite inhibă activarea eozinofilelor[2,8].

### 1.3.3 Bazofilele

Sunt celule sferice cu un diametru de 12-15 μm. Nucleul are formă de treflă, frecvent este marcat de numeroase granule dense, în număr mai mic şi mai variabile ca formă şi dimensiune[5, 6] decât al altor granulocite (fig. 1.11). Granulele conţin heparină, histamină şi sunt înconjurate de endomembrană. Heparina determină metacromazia (proprietatea care permite anumitor substanţe să modifice culoarea unor coloranţi bazici, ex. albastru de toluidina şi să se coloreze diferit, purpuriu în acest caz)[1,8].

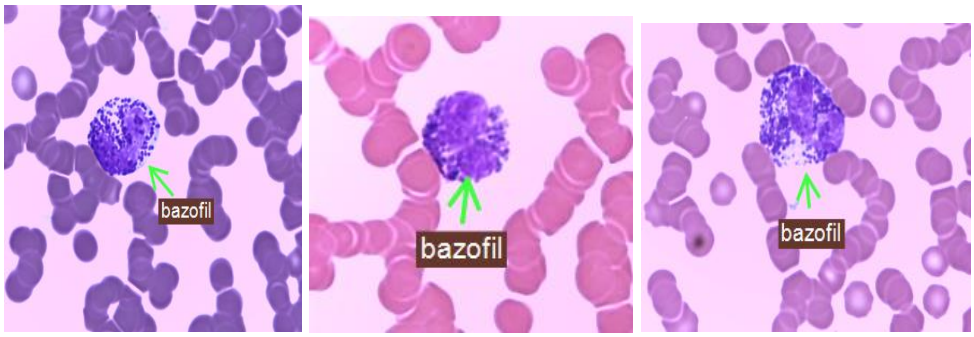



**Fig. 1.11 Frotiu din sânge de cal. Col MGGx900**

Bazofilele constituie mai puţin de 1% din leucocitele circulante ale sângelui. Perioada de viaţă este necunoscută. Aceste celule sunt implicate în răspunsul imun faţă de unele parazitoze. Plasmalema lor prezintă receptori pentru IgE şi granulele sunt eliberate atunci când bazofilele leagă IgE de receptorii specifici[2,9]. Granulele bazofilelor eliberează prostaglandine, serotonină, histamină şi alţi mediatori ai inflamaţiei.

Granulele mastocitelor şi bazofilelor conţin de asemenea, proteoglicani constituiţi din glicozoaminoglicani sulfataţi, legaţi central de proteine. Aceşti compuşi sunt descrişi ca metacromatici[8,10]. Eliberarea histaminei şi a altor mediatori vasoconstrictori sunt responsabile de reacţia de hipersensibilitate imediată (anafilactică) caracteristică rinitelor alergice, unor forme de astm, urticariei şi şocului anafilactic[8,9].

## 1.4 Limfocitopoieza

Toate celulele progenitoare limfoide au originea în măduva osoasă hematogenă. Primul tip de celulă progenitoare a liniei limfoide este ***limfoblastul***, celulă mare, care suferă 2-3 diviziuni şi formează ***prolimfocitele***. Acestea sunt mai mici, cu cromatina

mai condensată şi nu exprimă nici unul din antigenele de suprafaţă caracteristice prolimfocitelor T şi B (fig. 1.12). Următorul stadiu este ***limfocitul***. În măduva osoasă şi în timus aceste celule dobândesc şi exprimă receptori de suprafaţă caracteristici liniei respective, care pot fi distinşi prin coloraţii imunohistochimice. Unele limfocite migrează în timus, unde dobândesc toate caracterisricile limfocitelor T. Ulterior, limfocitele T populează zone specifice ale organelor limfoide periferice. Alte limfocite se diferenţiază în tipul B la nivel medular, apoi migrează către organele limfoide periferice, unde se localizează şi multiplică la nivelul unor compartimente speciale. Atât limfocitele T cât şi B pot fi şi circulante[9].

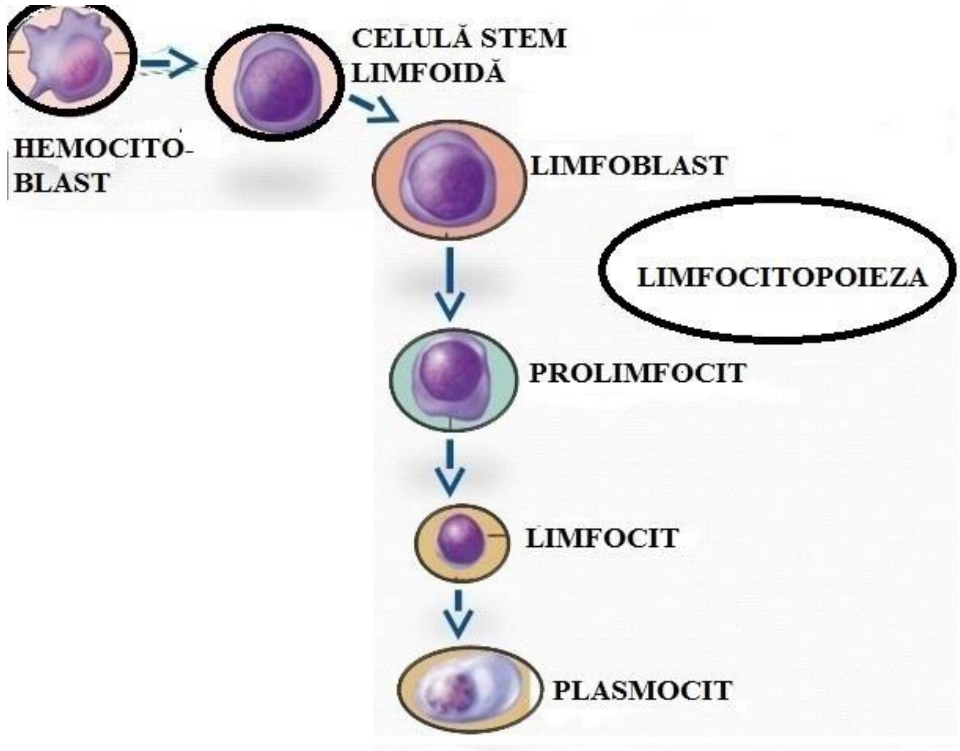



**Fig. 1.12 Limfocitopoieza[28].**

### 1.4.1 Limfocitele

La microscopul optic sunt celule rotunde, cu nucleu dens, intens colorat, care ocupă aproape întreg volumul celulei, iar citoplasma este redusă (10%), bazofilă, negranulată. Citoplasma este mai redusă la limfocitele mici (de 6-9 μm). Limfocitele mari, cu diametru de 9-15 μm reprezintă 3% din limfocitele sângelui periferic (fig. 1.13) şi sunt limfocite B activate, care trec în ţesuturi şi se vor transforma în plasmocite secretoare de Ig. Limfocitele activate pot depăşi 30 μm în ţesutul limfoid. In citoplasma

limfocitelor mici există un număr mic de mitocondrii, un complex Golgi de dimensiuni reduse şi poliribozomi liberi[2,8]. Limfocitele revin din ţesuturi în sânge, fiind singurele dintre leucocite care realizează acest proces.

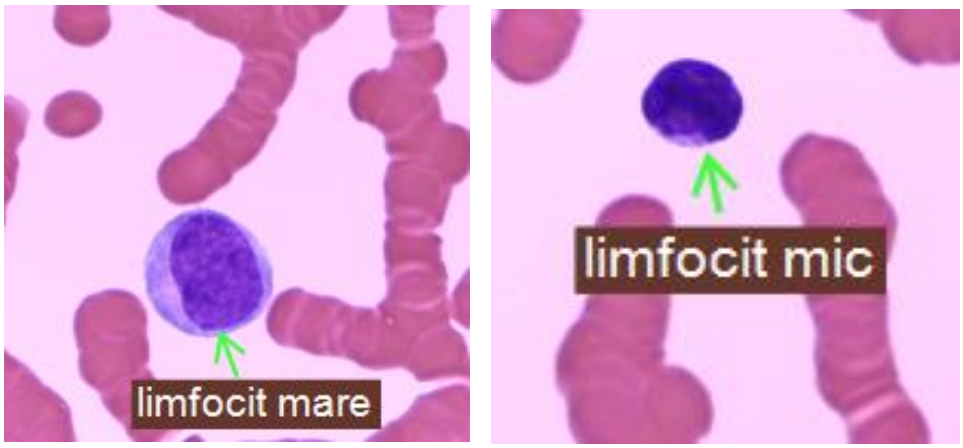



**Fig. 1.13 Frotiu din sânge de cal. Col MGG x900.**

### 1.5 Monocitopoieza

***Monoblastul*** este o celulă aproape identică morfologic cu mieloblastul (fig. 1.14). În urma diferenţierii se formează promonocitele (cu diametru de aproximativ 18μm), care au citoplasma bazofilă şi nucleul mare cu o mică incizură şi nucleoli evidenţi. ***Promonocitele*** se divid de două ori şi se diferenţiază în monocite[10,15]. În aceste celule există reticul endoplasmic rugos şi complex Golgi bine reprezentate, care cooperează pentru sinteza granulelor azurofile (lizozomii primari de mici dimensiuni). ***Monocitele mature*** sunt eliberate în sânge, rămân în circulaţie aproximativ 8 ore, apoi prin diapedeză trec în ţesutul conjunctiv unde se transformă în macrophage, funcţionale pentru câteva luni[9].

#### 1.5.1 Monocitul

***Monocitele*** constituie 2-10% din leucocitele sângelui periferic.

Este o celulă sferică, cu diametrul de 12- 20 μm cu nucleu excentric, reniform, colorat mai puţin intens decât la celelalte leucocite. Citoplasma este abundentă, colorată gri-pal, cu numeroase granule azurofile foarte mici, care sunt lizozomii şi vacuolele citoplasmatice[6,8,9] (fig. 1.15 ). La microscopul electronic în nucleu se observă unul sau doi nucleoli, intracitoplasmatic un reticul endoplasmatic de dimensiuni mici, poliribozomi și un număr mare de mitocondrii. Suprafaţa celulei prezintă numeroşi microvili şi vezicule de pinocitoză.

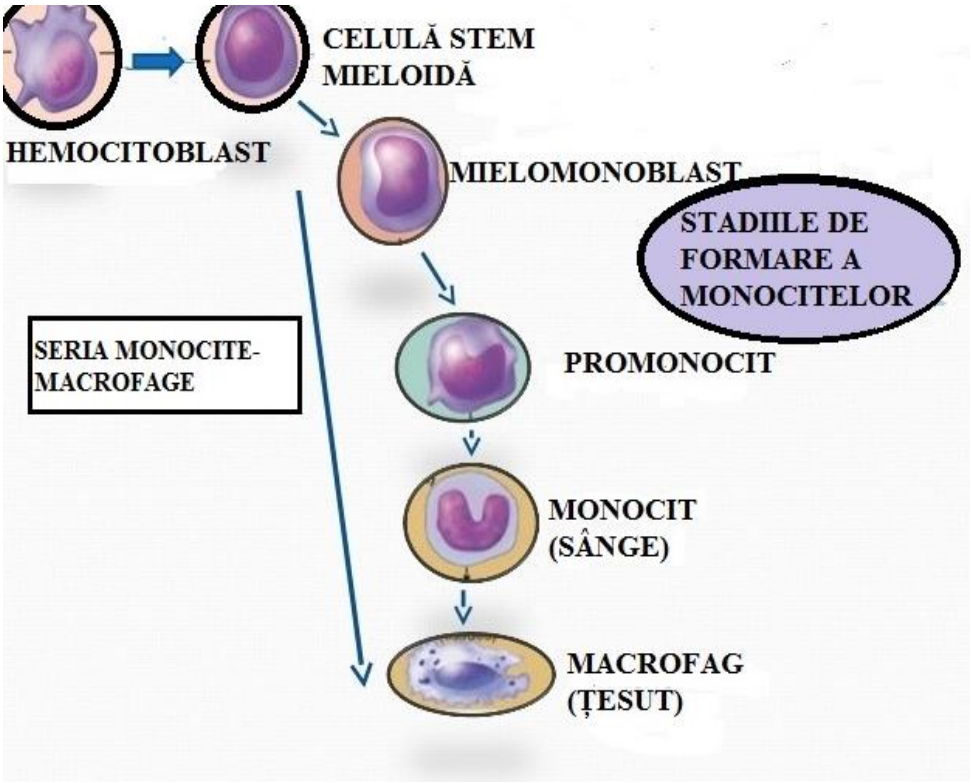



**Fig. 1.14 Monocitopoieza[27].**

Aparatul Golgi este bine dezvoltat situat în vecinătatea nucleului. Mitocondriile sunt alungite. Prezintă pseudopode extinse pe toată suprafaţa celulară, care reflectă mişcările ameboidale şi abilitatea pentru fagocitoză[2,8].

Granulele citoplasmatice ale monocitelor sunt reprezintate de lizozomii primari şi conţin fosfatază acidă, arilsulfatază şi peroxidază, omoloage lizozomilor primari din neutrofile[4,5]. În contact cu neutrofilele, monocitele sunt capabile de activarea continuă a lizozomilor şi regenerare, utilizând metabolismul aerobic şi anaerobic, putând utiliza oxigen din ţesuturi[8].

***Funcţiile monocitelor*** sunt reduse în sângele circulant la fagocitoza microorganismelor invadante. Monocitele migrează în ţesuturi inflamate şi se diferenţiază în macrofage cu o mare capacitate de fagocitoză a microorganismelor şi ţesuturilor distruse[1,2]. Sunt implicate de asemenea în mecanismele imunologice, având rol în prezentarea antigenilor, distrugerea finală a antigenilor, activarea limfocitelor, producerea unor factori care măresc capacitatea fagocitară a macrofagelor[8].

Monocitele sanguine sunt precursoare ale sistemului macrofagic monocitar.

***Sistemul macrofagic monocitar***

Precursorii monocitelor din măduva osoasă hematogenă, promonocite, trec în sânge pentru 1-3 zile, constituind monocitele circulante, apoi în ţesuturi. Macrofagele tisulare

sunt reprezentate de celulele Kupffer în ficat, microglie în SNC, celulele Langerhans în piele, celulele prezentatoare de antigeni în organele limfoide, macrofagele alveolare în pulmon, macrofage la nivelul mucoaselor şi osteoclaste în măduva osoasă hematogenă[4,6] .

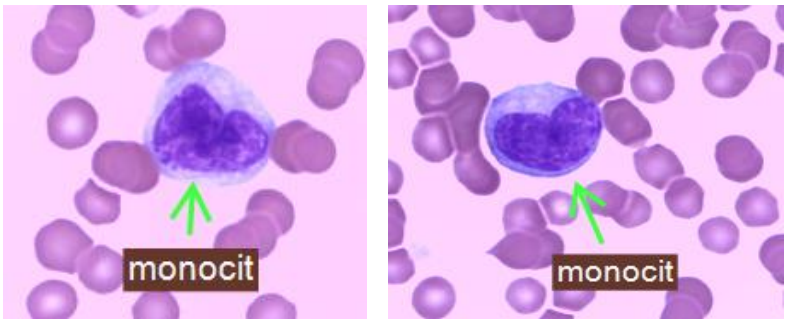



**Fig. 1.15 Frotiu din sânge de cal. Col MGGx900**

### 1.6. Trombocitopoieza

Plachetele sanguine iau naştere din măduva osoasă hematogenă, prin fragmentarea citoplasmei megacariocitelor mature, care la rândul lor se diferenţiază din megacarioblaste.

***Megacarioblastele*** sunt celule voluminoase. Au un diametru de 15-50µm, un nucleu mare reniform şi cu un număr mare de nucleoli. Înainte de a începe formarea plachetelor, nucleul dobândeşte un grad înalt de poliploidie (conţine de 30 de ori mai mult ADN decât nucleul unei celule normale). Citoplasma acestor celule este intens bazofilă şi omogenă[1,15](fig.1.16).

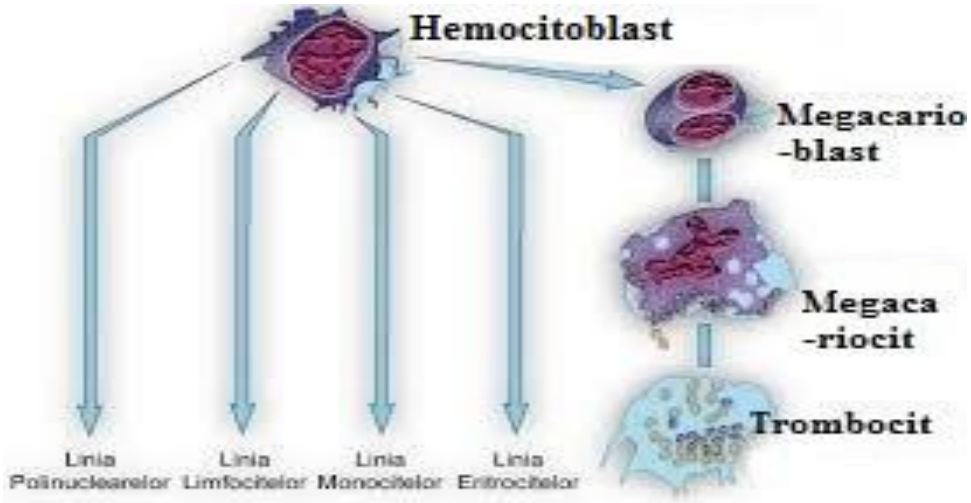



**Fig. 1. 16 Trombocitopoieza [29].**

***Megacariocitele*** sunt celule gigante cu diametrul de 35-150µm, nucleu lobulat, neregulat, cromatină macrogranulară şi fără nucleoli vizibili. Citoplasma prezintă numeroase mitocondrii, reticul endoplasmic rugos şi complex Golgi bine reprezentate. Plachetele conţin granule vizibile care conţin substanţe biologic active: factorul de creştere derivat din plachete, factorul de creştere al fibroblastelor, factorul vonWillebrand (care mediază adeziunea plachetelor la celulele endoteliale) şi factorul plachetar IV (mediază coagularea sângelui)[9].

### 1.6.1 Plachetele sanguine

Plachetele sanguine (trombocitele) sunt anucleate la mamifere și nucleate la păsări. Se formează în măduva osoasă hematogenă prin fragmentarea citoplasmei megacariocitelor[1](fig. 1.17). Sunt rotund-ovalare, cu formă de disc biconvex, variabile ca mărime de la 1,5 la 3,5 µm diametru. Citoplasma apare granulată în centrul celulei (*granulomerul*) şi colorată mai slab periferic (*hialomerul*), abia vizibilă (fig. 1.18).

***Granulomerul central*** conţine corpi denşi, un număr mic de mitocondrii şi granule de glicogen[8.9]. Corpii denşi (granule δ ) sunt formați din ioni de calciu, pirofosfat, adenozin difosfat; ei captează din plasmă serotonina[1,2]. Granulele α, conţin două proteine plachetare: factorul plachetar 4 şi tromboglobulina β . Factorul plachetar 4 reglează permeabilitatea vasculară, mobilizează calciul din oase, determină chemotaxia monocitelor şi neutrofilelor[4]. Tromboglobulina β cu funcţie necunoscută, este utilizată ca marker al plachetelor activate în diverse boli. Aceste granule conţin de asemenea, factori de coagulare (fibrinogen, factorul V, factorul VIII), implicaţi în repararea vaselor sanguine distruse. Granulele λ sunt formate din enzime lizozomale. Majoritatea granulelor observate la microscopul optic sunt de tip α[1,4,8].

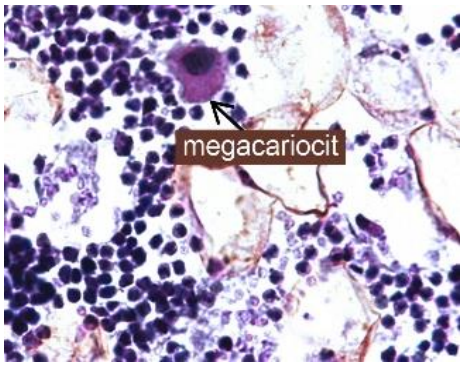



**Fig. 1.17. Măduva osasă hematogenă. Epifiză de porc. Col HE x400**

**Fig. 1.18. Plachete sanguine. Frotiu din sânge de cal. Col MGGx900**

***Plachetele sanguine*** sunt implicate în hemostază (coagularea sângelui). Traumatismele determină discontinuitate endotelială şi favorizează agregarea plachetelor la nivelul moleculelor de colagen exprimat pe membrana plachetară, cu

formarea unui dop plachetar[2]. Peretele vascular protejat de cheag este reparat prin sinteza unui ţesut nou. Plachetele din dopul plachetar eliberează o glicoproteină adezivă şi ADP. Ambele componente stimulează intens agregarea plachetară, ceea ce determină creşterea dopului plachetar.

În timpul agregării plachetare, factorii plasmatici, vasele sanguine lezate și plachetele sanguine determină acţiunea secvenţială a 13 proteine care determină în final formarea unui polimer de fibrină[1]. Acesta este reprezentat de o reţea tridimensională, la nivelul căreia sunt captate hematii, leucocite şi plachete cu formarea cheagului sau a trombusului[9]. Cheagul care inițial proemină în lumen se contractă ca urmare a interacțiunii dintre moleculele de actină, miozină şi ATP prezente în plachete. Cheagul este ulterior dizolvat prin acţiunea proteolitică a plasminei, care se formează prin activarea plasminogenului de către activatori ai plasminogenului sintetizaţi de celulele endoteliale[1,2]. Enzimele eliberate din granulele λ contribuie la dizolvarea cheagului prin acțiunea enzimatică[5,6].

### 1.7 Celulele ţesutului sanguin la păsări

Sunt împărţite în 3 grupe:
-eritrocite,
-leucocite granulare reprezentate de heterofile: eozinofile, bazofile şi agranulare (limfocite, monocite)
-trombocite[2,7].

***Eritocitele***, omoloagele funcţionale ale hematiilor de la mamifere, sunt celule elipsoidale cu nucleu ovalar, diametrul mic de 5-7μm şi cel mare 10-14 μm.

***Heterofilu***l este omologul funcţional al neutrofilului de la mamifere, dar diferă de acesta prin incluziunile sub formă de bastonaşe, fusiforme, colorate portocaliu. Incluziunile aciculare sunt bogate în fosfatază acidă, β glucuronidază, ceea ce sugerează că acestea sunt de fapt lizozomi (fig. 1.19). Spre deosebire de mamifere, heterofilele păsărilor nu prezintă peroxidază şi fosfatază alcalină. Heterofilele sunt celule sferice de 10-15 μm, au nucleul bilobat sau desagă. Sunt implicate în fagocitoză şi în procesele inflamatorii[2,7].

***Bazofilele*** sunt celule sferice cu diametrul de 10-12 μm. Nucleul este incomplet segmentat, având forma unei frunze incomplet lobate. Citoplasma este bazofilă, conţine un număr mic de organite celulare. Granulele, colorate metacromatic şi bazofil, din punct de vedere structural şi chimic sunt foarte asemănătoare celor conţinute de mastocite[6,7].

***Eozinofilele*** aviare, au dimensiuni de 4-11 μm, sunt celule sferice cu nucleul bilobat, cu citoplasma bogată în granule colorate portocaliu (fig. 1.19; 1.20). Granulele citoplasmatice tipice sunt bicompartimentate, printr-o membrană limită, au formă elipsoidală, conţin un cristaloid electrono-dens central, înconjurat de o matrice mai puţin densă. Prezenţa cristaloidului variază de la o specie la alta[1,2].

Granulele prezintă peroxidază şi arilsulfatază, enzime hidrolitice care sugerează că aceste structuri ar fi lizozomi. Rolul acestor enzime este de a degrada mastocitele şi mediatorii derivaţi ai bazofilelor implicaţi în hipersensibilitatea de tip imediat[7].

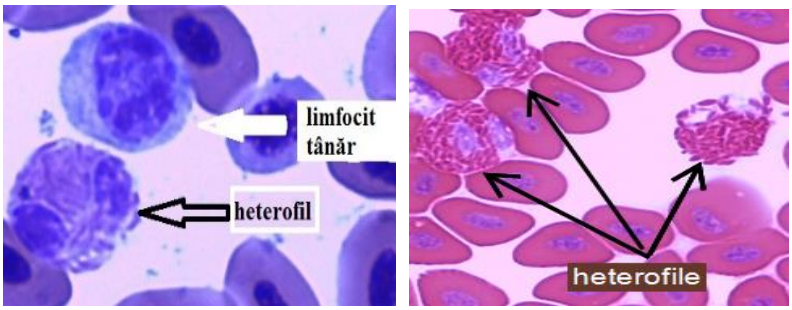



**Fig. 1.19 . Frotiu din sânge de prepeliță. Monocit tânăr, heterofil și eritrocite. Col. MGG; x900**

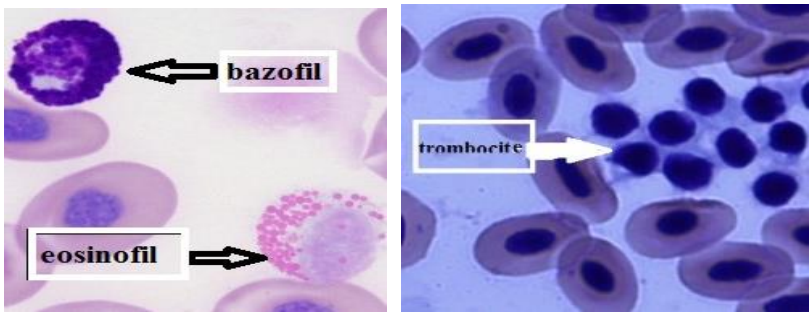



**Fig 1.20. Frotiu din sânge de prepeliță. A. Bazofil tânăr. b.Bazofil matur și eozinofil tânăr. Col. MGG; x900**

***Monocitele*** la pasăre sunt asemănătoare celor de la mamifere[1,2,7] (fig. 1. 21).

***Linia limfocitară*** este reprezentată de limfocitele B, T şi plasmocite.

Din punct de vedere morfologic la microscopul optic este foarte greu să se deosebească două populaţii de limfocite.

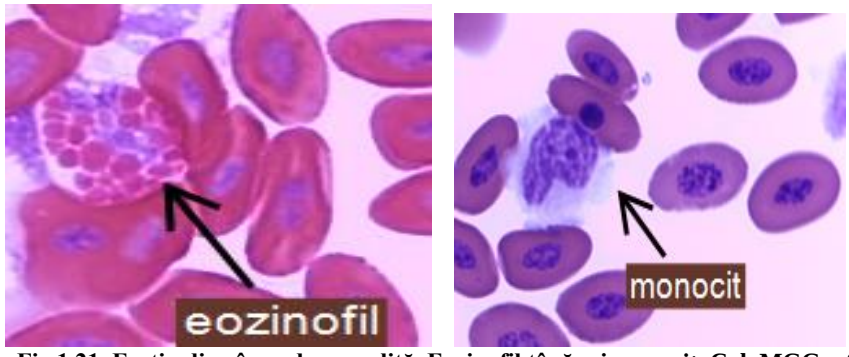



**Fig 1.21. Frotiu din sânge de prepeliță. Eozinofil tânăr și monocit. Col. MGG; x900**

Ele sunt celule sferice, cu diametru variabil (6-18 μm), cu nucleu mare, bogat în heterocromatină, care ocupă aproape întreg volumul celulei, citoplasma fiind redusă la un inel perinuclear, intens bazofilă[2,7] . Văzute la microscopul cu scanning suprafaţa LB prezintă frecvent microvili mari, spre deosebire de cea a LT care prezintă microvili mici şi foarte rari. Ceea ce le deosebeşte net sunt receptorii de suprafaţă care le imprimă funcţii foarte distincte în imunitate.

Limfocitele B, sunt burso-dependente, implicate în răspunsul imun umoral specific. Zilnic, 1-10% din LB formate părăsesc bursa lui Fabricius şi populează organele limfoide periferice.

Limfocitele sunt implicate direct în răspunsul imun mediat celular şi umoral.

***Trombocitele*** iau naştere în măduva osoasă, din celule mononucleate asemănătoare celulelor precursoare ale eritrocitelor[7]. Celulele mature sunt ovalare de 5-10 μm, au nuclei alungiţi, ovalari, prezintă vacuole, granule şi incluzii în citoplasmă. Granulele se pare că sunt implicate în dezintegrarea rapidă a celulelor. Incluziile citoplasmatice mari au caracteristici ultrastructurale asemănătoare cu lizozomii secundari[6]. Fosfataza acidă este prezentă aproape în toate trombocitele ceea ce sugerează că aceste celule au rol autofagic şi heterofagic[5,6].

**BIBLIOGRAFIE**


**1**.**Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brasil

**2**.**Caceci T,** 2015, *Doctor C's On Line Histology*, Electronic textbooks, http://www.doctorc.net/

**3**.**Carp-Cărare M, Timofte Dorina,** 2002, *Imunologie şi imunopatologie*, Ed. Venus, Iaşi.

4.**Eurell JA, Frappier BL,** 2006, Dellmann's Textbook of Veterinary Histology, 6th ed, Blackwell, Ames, Iowa, USA.

**5**.**Hoffbrand V, Moss PAH,** 2016, Hoffbrand's essential haematology,7th ed. West Sussex, Wiley Blackwell

**6**.**Junqueira L, Carneiro J,** 2008, *Basic Histology*. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

**7**.**Katakai T, Hara T, Gonda H, Sugai M, Shimizu A,** 2004, *A novel reticular stromal structure in lymph node cortex: an immuno-platform for interactions among dendritic cells, T cells and B cells*, International Immunology, 16(8):1133-42.

**8**.**Mebius RE, Kraal G,** 2005, *Structure and function of the spleen*. Nature Reviews. Immunology 5(8):606-16

**9**.**Mihaescu G,** 2001, *Imunologie si imunochimie.* Ed. Universitatii Bucuresti.

**10**.**Ross MH, Wojciech P,** 2011, *Histology. A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins

**11**.**Samuelson DA,** 2007, *Textbook of Veterinary Histology* St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier

**12**.**Singh I,** 2002, *Textbook of Human Histology with Colour Atlas*, fourth edition. – Jaypee Brothers Medical, New Delhi, India

**13**.**Solcan Carmen,** 2011, *Histologie*, Ed. Performantica, Iaşi

**14**.**Willard-Mack, CL,** 2006. *Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes*, Toxicologic Pathology, 34, 5, 409-424

**15**.**Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.

**16. Zarnea G.**-*Tratat de microbiologie generală.Vol 4 Imunobiologie.* Ed.Academiei Române, Bucureşti 1990
17. http://www.thepoultrysite.com/articles/3620/how-do-poultry-adaptive-immune-systems-protect-birds-from-harm
18.http https://www.huidtherapie.com/single-post/2015/09/07/De-huid-in-relatie-tot-de-darmen
19 https://www.slideshare.net/innocentkingsleyasogwa/immunity-and-immune-system-by-asogwainnocentkingsley1
20. http://slideplayer.fr/slide/9488571/
21. https://ro.pinterest.com/cienciasbolgar/inmunolog%C3%ADa/
22. https://opentextbc.ca/biology/chapter/23-2-adaptive-immune-response/
23.http://clinicalgate.com/cells-tissues-and-organs-of-the-immune-system/
24. http://www.myshared.ru/slide/1099226
25. http://www.interactive-biology.com/3969/erythropoiesis-formation-of-red-blood-cells
26.. https://www.slideshare.net/P-Z0-3/white-blood-cells-39413127
27.https://www.slideshare.net/P-Z0-3/white-blood-cells-39413127
28.. https://www.slideshare.net/P-Z0-3/white-blood-cells-39413127
29. http://www.clinicasomesan.ro/index.php?p=servicii&serviciiId=44
30. https://www.slideshare.net/1541988/erythropoiesis-51130692
31.https://www.shutterstock.com/image-illustration/structure-human-hemoglobin-substance-red-blood-162015230
32.http://www.scritub.com/medicina/SINDROMUL-GENERAL-DE-ADAPTARE-211731823.php

# 2. SISTEMUL IMUN
# ORGANE LIMFOPOIETICE

*Sistemul imunitar este considerat un adevarat "creier mobil" al organismului[6]. În concepția restrictivă, sistemul imunitar este reprezentat în exclusivitate de limfocite, iar într-o accepțiune mai largă, pe lânga limfocite, în alcătuirea sistemului imunitar intră o serie de celule accesorii cu rol esențial în declanșarea răspunsului imun: macrofagele și o serie de celule înrudite, prezentatoare de antigeni (celulele Lagerhans din piele, celulele dendritice și cele interdigitate etc)[2,3].*

*Sistemul imunitar are capacitatea de a distinge structurile "self" (moleculele proprii organismului) de cele străine de organism ("non self") numite antigeni. Prezența acestora activează sistemul imun, care neutralizează şi distruge antigenii (bacterii, virusuri sau paraziți) sau alte celule (infectate viral, ale organelor transplantate, tumorale)[5,6]. Uneori, sistemul imunitar al unui organism pierde capacitatea de a distinge self-ul de non-self, ceea ce conduce la apariția unor boli autoimune[9,16].*

*Celulele sistemului imunitar circulă prin sânge și limfă, în tot organismul. Ele vor ajunge la nivelul țesuturilor epiteliale, conjunctive şi organelor limfoide asigurând un sistem eficient de monitorizare şi apărare al organismului. Limfocitele joacă rol central în răspunsul imun fiind distribuite şi organizate în tot organismul, fie ca organe limfoide centrale, primare (măduva osoasă hematogenă, timus, bursa Fabricius la păsări, sau echivalentele bursei Fabricius la mamifere) și periferice secundare (splină, ganglioni limfatici), fie izolat sau ca agregate necapsulate în toate mucoasele: digestivă (amigdale, plăci Payer, apendice), respiratorie, conjunctivală, uro-genitală, piele, structurând țesutul limfoid asociat mucoaselor și pielii[9,10, 14].*

### 2.1 Antigenii

*Convențional, antigenii se definesc ca substanțe străine, care introduse în organismul uman sau animal pe o cale parenterală (alta decât cea digestivă), declanșează sinteza anticorpilor cu care se combină specific. După originea lor, antigenii sunt exogeni (naturali, artificiali şi sintetici) și endogeni. Antigenii exogeni sunt cei mai numeroşi, incluzând toate macromoleculele naturale din virusuri, microorganisme, fungi, plante și animale[3,9].*

*Frecvent, antigenii sunt macromolecule complexe sau celule întregi, dar răspunsul imun, este orientat față de situsuri discrete, strict limitate ale antigenului, denumite situsuri antigenice, **determinanți antigenici sau epitopi[14]**. Epitopul este regiunea limitată a antigenului care induce un răspuns imun specific, se combină cu situsul activ al moleculei de anticorp și determină specificitatea reacției antigen-anticorp[9,16]. Răspunsul imun este rezultatul cooperarii unui număr restrâns de tipuri celulare și moleculare. În funcție de predominanța componentei celulare sau moleculare în compartimentul efector al răspunsului imun, se disting două tipuri:*

*1. **mediat umoral**, care se caracterizează prin sinteza anticorpilor ca molecule efectoare;*

*2. **mediat celular**, caracterizat prin mobilizarea celulelor specializate, care atacă antigenul țintă. Atacul se realizează fie prin contact celular direct între limfocitele T efectoare și celula țintă, fie prin mediatori moleculari[15].*

### 2.2 Anticorpii (imunoglobulinele)

*Anticorpii (imunoglobuline) sunt molecule care interacționează specific cu un determinant antigenic. Imunoglobulinele libere sunt sintetizate de plasmocite. Acestea iau naștere prin diferențierea și proliferarea limfocitelor B ai căror receptori au recunoscut şi s-au legat de epitopii specifici[4]. Imunoglobulinele pot fi proteine integrale de membrană, care fie circulă libere în plasmă apoi trec în țesuturi, sunt prezente în secrețiile unor epitelii glandulare (glande salivare). Indiferent de situație aceste imunoglobuline au capacitatea de a recunoaşte şi lega epitopi specifici[6].*

*Există mai multe clase de anticorpi sau imunoglobuline, dar toate au o structură similară.*

*Unitatea structurală de bază a acestor molecule este monomerul. Acesta este o structură tetrapeptidică, formată prin asocierea a două lanțuri grele și două ușoare. Cele 4 catene polipeptidice sunt legate între ele prin punți S-S și se răsucesc în spirală atât unul față de altul, cât și fiecare separat față de propria-i axă, rezultând o configurație tridimensională. Stabilitatea structurii polipetidice este asigurată prin legaturile S-S și prin alte interacțiuni necovalente. Porțiunea carboxi-terminală a lanțurilor grele, considerată separat este numită fracțiunea cristalizabilă sau Fc. Aceste regiuni la anumite imunoglobuline sunt recunoscute de receptori prezenți pe membranele mai multor tipuri de celule astfel încât anticorpii se pot ataşa de suprafața acestora[5,15]. Primii 110 aminoacizi de la capătul amino-terminal al celor 4 lanțuri polipeptidice (ușoare și grele) sunt foarte variabili de la un anticorp la altul. Această regiune este numită regiune variabilă. Situsul de legare a antigenului este format din regiunile variabile ale unui lanț greu și unul ușor, deci două locuri pentru acelaşi tip de antigen[6,9]. Moleculele ce aparțin anumitor clase de imunoglobuline formează dimeri, trimeri sau pentameri (fig.2.1).*

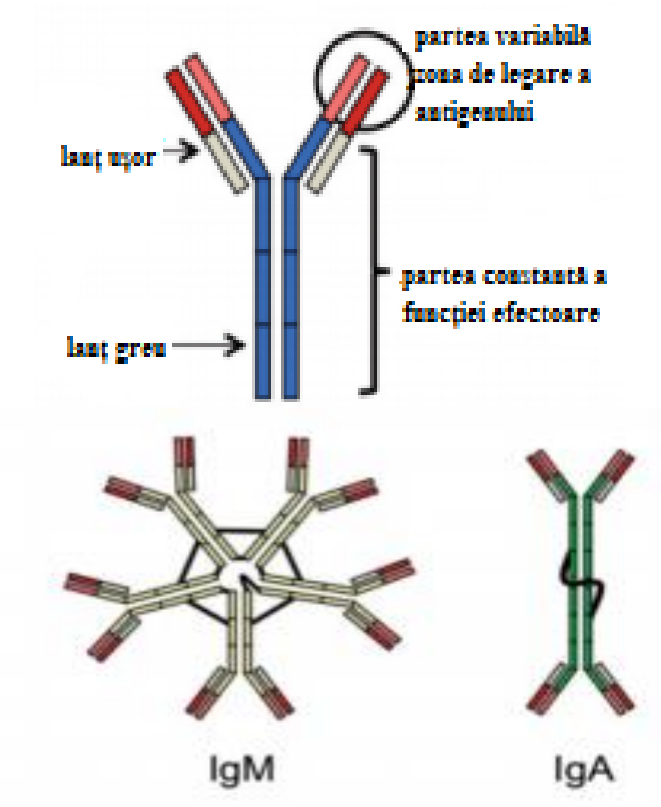



**Fig. 2.1. Structura unei imunoglobuline[36].**

### 2.2.1 Clasele de imunoglobuline sau anticorpi

*Fiecare individ al unei specii exprimă toate variantele antigenice izotipice caracteristice speciei. Variantele antigenice izotipice ale imunoglobulinelor umane corespund celor 5 clase: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE[3, 6, 9].*

***Imunoglobulina G (IgG)*** *reprezintă circa 20% din totalul proteinelor serice circulante şi 70-75% din totalitatea imunoglobulinelor. Sinteza lor este tardivă în răspunsul imun primar, dar este predominantă în raspunsul imun secundar şi se distribuie uniform în compartimentele intra- şi extravasculare*[9].

*IgG este singura imunoglobulină care traversează placenta, asigurând astfel protecţia fătului şi nou-născutului în primele luni de viaţă. Pe membrana sinciţio-trofoblastului se află receptori specifici regiunii Fc a IgG, care mediază transferul placentar al moleculelor*[3,16].

*In vivo, funcţia esenţială a IgG este neutralizarea toxinelor bacteriene. IgG activează sistemul complement şi produce liza bacteriilor şi a particulelor virale, dar are şi rol opsonizant*[7].

***Imunoglobulina A*** *se găseşte atât în plasma sanguină, cât şi în secreţiile externe: salivară, lacrimală, gastrică vaginală, intestinală, biliară, pancreatică, lactată. IgA secretorie se sintetizează local, în structurile limfoide asociate mucoaselor: în mucoasa tractului respirator (dar mai ales în cea nazală), digestiv (în special în mucoasa antrului piloric şi a intestinului subţire), în celulele acinilor secretori ai glandelor salivare şi mamare, glandele lacrimale şi prostată*[6, 9,10].

*Aceste Ig apar sub formă de dimeri, trimeri, formaţi din 2-3 monomeri de IgA, ataşaţi de un lanţ polipeptidic numit proteina J, combinat şi cu o altă proteină (componenta secretorie sau de transport)*[3, 9] *(fig.2.2).*

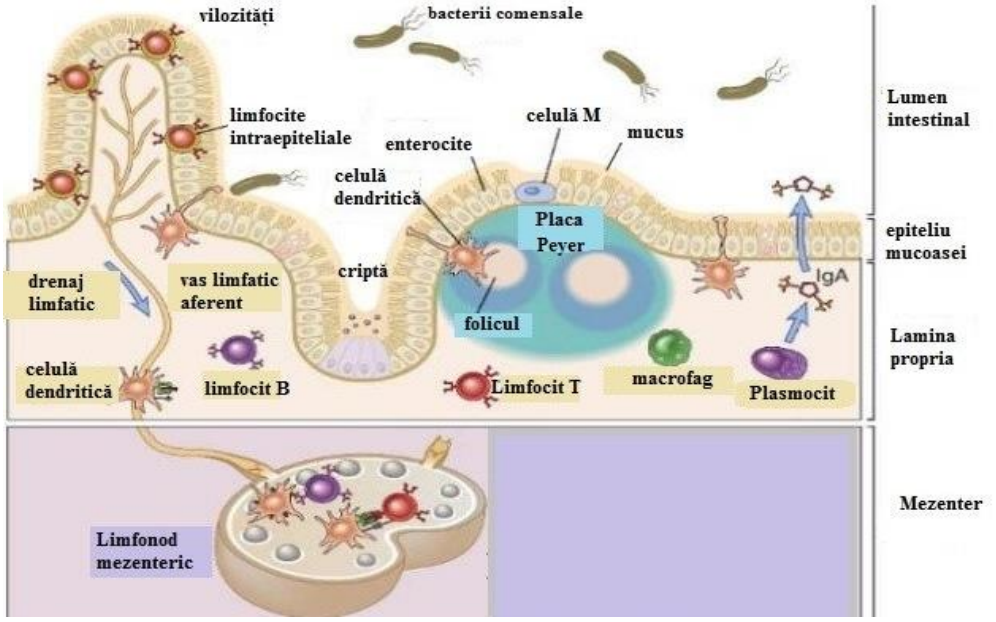



**Fig. 2.2 Sinteza IgAs în mucoasa intestinală**[17]

*Este o imunoglobulină rezistentă la acţiunea mai multor enzime cu rol de protecţie a organismului împotriva proliferării microorganismelor. Secreţia monomerilor de IgA şi a proteinei J este realizată de plasmocitele din lamina propria a mucoaselor; componenta secretorie este sintetizată de celulele epiteliale ale mucoasei şi este ataşată polimerilor IgA pe măsură ce aceştia sunt transportaţi prin celulele epiteliale*[9].

***Imunoglobulina M*** *reprezintă 10% din Ig sanguine. IgM se găseşte sub două forme:*
*- monomeră, legată de membrane*
*- polimeră, pentameră, liberă în ser.*

*IgM împreună cu IgD, sunt legate de membrana unor limfocitelor B şi au rol de receptori specifici pentru antigeni. În urma interacţiunii antigen-anticorp se produce proliferarea şi diferenţierea LB în plasmocite, care secretă anticorpi specifici. IgM circulante când se combină cu antigenii specifici sunt foarte eficiente în activarea sistemului complement*[3,6,9].

***Imunoglobulina E.*** *Denumirea de IgE vine de la "eritem", deoarece mediază reacţiile vasculare eritematoase. Sunt secretate sub formă de monomeri de plasmocite. În sânge, IgE se găseşte în concentraţii foarte mici*[3]. *IgE este o moleculă citotropă: se ataşează prin regiunea Fc la receptorii specifici de pe suprafaţa mastocitelor, bazofilelor şi declanşează reacţiile de hipersensibilitate imediată de tip anafilactic. Când moleculele de IgE de pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor vin în contact cu antigenul (alergenul) specific care a stimulat sinteza lor, complexul antigen-anticorp declanşează eliberarea mai multor substanţe biologic active (histamina, heparina, leucotrienele şi factorul chemotactic pentru eozinofile al anafilaxiei). IgE ar fi unul din efectorii mecanismelor de îndepărtare a paraziţilor intestinali*[6,16]. *Acţiunea lor s-ar realiza prin efectul chimiotactic pozitiv faţă de eozinofile, în focarul de parazitoză şi prin stimularea contracţiilor rapide şi prelungite a musculaturii netede. IgE măreşte permeabilitatea vasculară şi permite anticorpilor serici şi eozinofilelor să penetreze mucoasa şi să participe la reacţiile de apărare. Eozinofilele eliberează conţinutul enzimatic al lizozomilor şi produc liza parazitului*[3, 9].

***Imunoglobulina*** *D s-a identificat în serul uman normal, dar şi la toate speciile de mamifere şi păsări, în cantitate foarte mică (0,2% din cantitatea totală de imunoglobuline). Aproape toată cantitatea de IgD are rol de receptor de antigen, împreuna cu IgM, pe suprafaţa majorităţii limfocitelor B mature*[9].

*IgD scade pe suprafaţa limfocitelor B cu memorie şi dispare complet pe măsură ce celulele se diferenţiază spre plasmocite. După stimularea antigenică repetată nu se sintetizează anticorpi ai izotipului IgD. Nu are funcţie de anticorp efector şi nu este caracteristică secreţiilor*[3]. *În secreţii este mai puţin concentrată decât în ser.*

***Activitatea anticorpilor***

*Anticorpii au capacitatea de induce aglutinarea celulelor şi precipitarea antigenelor solubile, neutralizând astfel efectele nocive ale acestora asupra organismului. Fagocitoza microorganismelor se poate produce spontan, dar acest proces poate fi amplificat prin acoperirea acestora de anticorpi specifici, proces numit opsonizare*[3,5]. *Complexele antigen-anticorp şi unele antigene activează sistemul complementului. Acesta este reprezentat de un grup de 20 proteine plasmatice sintetizate mai ales în ficat, care sunt activate succesiv şi în cascadă. Cea mai importantă proteină din acest sistem este componenta C3. Pentru apărarea organismului de agresiunile antigenice, sistemul complement stimulează fagocitoza bacteriilor şi a altor microorganisme. Opsonizarea se realizează prin ataşarea unor fragmente C3 de receptorii specifici pentru C3 prezenţi pe suprafaţa celulelor fagocitare şi induce liza microorganismelor prin actiunile exercitate asupra membranelor celulare ale acestora*[3,5,9].

***Citokinele*** *sunt peptide sau glicoproteine cu mase moleculare mici (8-80kDa) care influenţează răspunsul imun celular şi umoral. Acţiunea lor se realizează asupra celulelor sistemului imun, nervos şi endocrin. Sinteza şi secreţia citokinelor este realizată mai ales de limfocite, macrofage, leucocite dar într-o proporţie mai mică de fibroblaste şi celulele endoteliale. Chemotaxinele şi chemochinele sunt citokine care atrag leucocitele în focarele inflamatorii*[3,5,9].

### 2.3 Celulele sistemului imunitar

*La răspunsul imun participă numeroase celule, dintre care cele mai importante sunt: limfocitele, plasmocitele, mastocitele, neutrofilele, celulele sistemului macrofagic monocitar şi celule prezentatoare de antigeni.*

### 2.3.1 Limfocitele

*Limfocitele se formează din celulele stem, în măduva osoasă hematogenă apoi trec în circulaţia sanguină şi de aici vor popula organele limfoide primare şi ulterior pe cele secundare. În raport cu organul limfoid primar în care se produce diferenţierea şi maturarea limfocitelor, ele pot fi grupate în două categorii distincte: limfocite T, (care se diferenţiază şi se maturează în timus) şi limfocite B (care se diferenţiază şi se maturează în bursa lui Fabricius la păsări şi în echivalenţii ei funcţionali, la mamifere)[1,5]. Ambele tipuri de celule au capacitatea de a recunoaşte numeroşi epitopi ($10^{18}$) şi prezintă diferenţe determinate de localizare, receptori de suprafaţă şi activitatea în cadrul răspunsului imun[6,16].*

*Precursorii LT părăsesc măduva osoasă hematogenă, trec în circulaţia sanguină şi ajung în timus unde proliferează, se diferenţiază iar altele mor prin apoptoză. Limfocitele T maturate trec în circulaţia sanguină şi populează ţesutul conjunctiv şi organele limfoide secundare[9]. Deoarece în măduva osoasă şi în timus are loc formarea şi maturarea limfocitelor ambele organe sunt numite organe limfoide primare sau centrale. Splina, ganglionii limfatici şi ţesutul limfoid asociat mucoaselor structurează organele limfoide secundare sau periferice. Celulele de la nivelul acestora se deplasează dintr-un loc în altul proces numit recirculaţie limfocitară[3].*

*Limfocitele nu prezintă modificări morfologice vizibile la microscopul optic şi electronic, diferenţierea celor două tipuri de celule se face prin coloraţii imunohistochimice, datorită markerilor (proteine de suprafaţă) diferiţi.*

*Receptorii de pe suprafaţa limfocitelor T şi B au un rol important în recunoaşterea epitopilor antigenilor şi în declanşarea răspunsului imun. Fiecare limfocit B care părăseşte măduva osoasă hematogenă, ca şi limfocitele T mature care pleacă din timus, prezintă un singur tip de receptor care recunoaşte un anumit epitop. În aceste organe sunt produse foarte multe celule diferite ($10^{13}$-$10^{18}$), dar fiecare limfocit recunoaşte un singur tip de epitop[3,6,9]. După primul contact al unui limfocit cu un epitop specific pe care-l recunoaşte se declanşează proliferarea celulară (clonală) care duce la creşterea populaţiei respective de limfocite (o clonă). În urma acestui proces creşte foarte mult numărul celulelor care pot recunoaşte acel epitop (antigen)[9].*

**Limfocitele B**

*Reprezintă reprezintă 5-15% din totalul limfocitelor circulante. Majoritatea limfocitelor B umane din sângele periferic exprimă două izotipuri de imunoglobuline pe suprafaţa lor: IgM (aprox. 150 000 molecule) şi IgD. Numai 10% dintre limfocitele B au pe suprafaţa lor, ca receptor de antigen, molecule de IgG, IgA sau IgE[5,6].*

*Limfocitul B imunocompetent (matur, neangajat) sintetizează cantităţi mici de molecule ale unui izotip de imunoglobuline, care ramân legate de membrana limfocitului, având rol de receptor pentru un antigen specific. Antigenele recunoscute pot fi solubile, sau de suprafaţă celulară. După contactul unui limfocit B cu un epitop pe care-l recunoşte, limfocitul B devine activat şi proliferează clonal, urmând rediferenţierea majorităţii acestor celule în plasmocite (fig. 2.3). Populaţia de plasmocite formate secretă anticorpi orientaţi împotriva epitopului care a stimulat celula iniţială. La activarea limfocitelor B, în majoritatea cazurilor, contribuie şi limfocitele T helper. Nu toate limfocitele B activate se transformă în plasmocite, unele rămân limfocite B cu memorie, care se reactivează rapid în cazul expunerii ulterioare la acelaşi epitop[5, 6, 9].*

**Limfocitele T**

*Limfocitele T reprezinta pâna la 66-75% din totalul limfocitelor circulante. Pentru a recunoaşte epitopii, celulele T exprimă pe suprafaţa lor un tip molecular numit receptor al celulelor T(TCR). Prin intermediul lor recunosc numai epitopi (peptide mici) care formează complexe cu proteine speciale de pe suprafaţa altor celule (proteine ale complexului major de histocompatibilitate)[5,9].*

*Sunt două populaţii de limfocite T: Thelper şi Tcitotoxice. LTh (helper) au pe suprafaţă markerul $CD4^{+,}$ şi au un rol important în desfăşurarea răspunsului imun, sinteza citokinelor,*

*interacţiunea cu limfocitele B pentru a induce diferenţierea acestora în plasmocite, activarea macrofagelor pentru a realiza fagocitoza, activarea limfocitelor citotoxice şi declanşarea proceselor inflamatorii[3, 5, 16] (fig. 2.4).*

*Limfocitele CD8$^+$ (T citototoxice) reprezintă 25-35% dintre limfocitele T circulante. Funcţia lor constă în efectul litic prin contact direct cu celulele infectate cu virusuri, malignizate sau alogenice. Efectul litic se realizează prin două mecanisme: unul constă în ataşarea CD8$^+$ de celulele anormale şi eliberarea unor proteine numite perforine, care formează orificii în membrana celulei ţintă, în final are loc liza acesteea[3,9]. Al doilea mecanism se caracterizează prin ataşarea CD8$^+$ de celule şi distrugerea indusă prin activarea apoptozei (moartea celulară programată). In urma primului contact al unui limfocit T CD4$^+$sau CD8$^+$ cu un epitop specific are loc amplificarea clonei limfocitare respective; unele dintre celulele clonei se vor diferenţia în LT efectoare, iar altele rămân L T cu memorie (helper sau citotoxice) care reacţionează rapid la contacul ulterior cu acelaşi epitop[6, 9].*

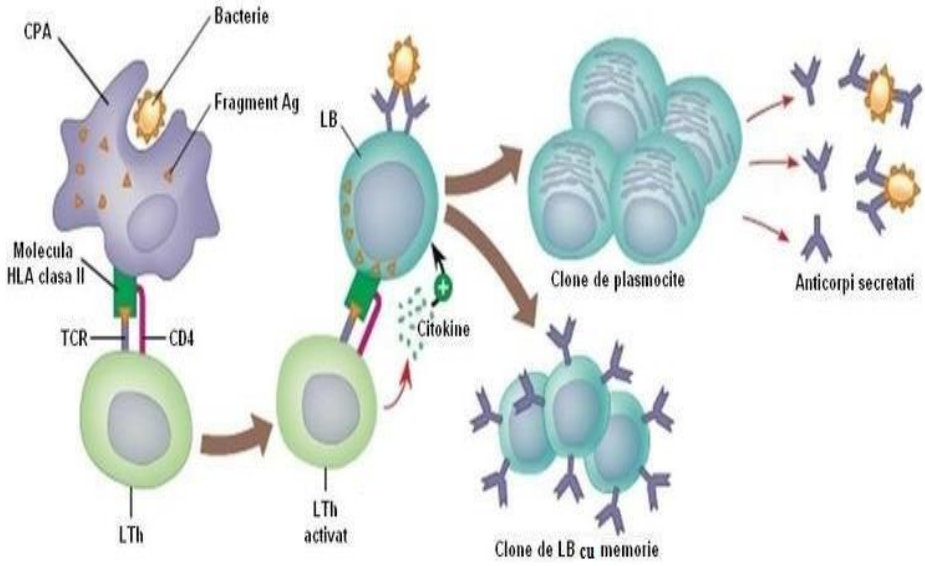



**Fig.2.3 Răspunsul imun umoral[18].**

*Limfocitele TD (delayed) sunt mediatoare ale reacţiilor de hipersensibilitate întârziată de tip tuberculinic. Ele secretă limfokine cu efecte locale asupra macrofagelor şi limfocitelor din focarul inflamator[3].*

*Limfocitele Ts (supresoare) sunt inhibitoare ale amplitudinii răspunsului imun, după epuizarea antigenului. Se pare că îşi exercită rolul supresor asupra răspunsului imun, prin inhibarea activităţii limfocitelor Th, dar au şi efect supresor direct asupra limfocitelor T şi B efectoare. Limfocitele Ts au rol important în inducerea stării de toleranţă faţă de antigenele exogene, ca şi faţă de moleculele self. Deficienţele funcţionale ale limfocitelor Ts crează predispoziţii pentru maladiile autoimmune[3,5,9].*

***Celulele NK** (natural killer)*

*Reprezintă circa 15% din totalul limfocitelor sanguine. Ele derivă din măduva osoasă şi au origine comună (acelaşi progenitor), ca şi celulele T. Celulele NK nu au nici unul din receptorii de antigen caracteristici limfocitelor T sau B şi de aceea au fost denumite celule "nule". Acţiunea definitorie a celulelor NK este citotoxicitatea. Ele lizează fără restricţie CMH, celulele tumorale sau pe cele infectate cu virusuri[5, 6,9] .*

### 2.4 Complexul major de histocompatibilitate(CMH)

*Proteinele CMH sunt codificate de un set de gene. Fiecare locus cromozomial al genei poate fi ocupat de numeroase gene alele, ceea determină o mare diversitate a acestor proteine. Cu toate acestea un anumit individ exprimă un singur set din clasa I şi un singur set de proteine din clasa II. Ambele tipuri de proteine sunt unice pentru individul respectiv. Toate celulele nucleate exprimă pe suprafaţa lor proteinele CMH din clasa I (CMH I). Proteinele CMH II sunt prezentate de un număr mic de celule numite prezentatoare de antigeni şi limfocite B[6,9]. Moleculele CMH sunt proteinele integrale de membrană, prezente la suprafaţa celulelor. Sinteza lor are loc în poliribozomi, ulterior sunt integrate în membrane RER la fel ca proteinele membranare obişnuite. În traseul lor spre suprafaţa celulei li se adaugă peptide mici (10-30 aminoacizi) a căror origine diferă, în funcţie de clasa I sau II[5,9].*

*Proteinele **CMH I** sintetizate de celulele infectate cu virusuri au un mecanism diferit. Astfel, proteinele virale sunt marcate cu ubiquitină pentru a fi degradate de proteazomi. În timpul acestui proces sunt eliberate şi peptide mici. Acestea sunt transportate la nivelul membranei RER unde sunt associate cu proteinele CMH I şi migrează către suprafaţa celulei. Peptidele mici sunt expuse în spaţiul extracelular. Peptidele citosolice associate cu CMH I pot proveni şi din proteinele celulei respective, peptide străine ale celulelor tumorale sau transplantate[9].*

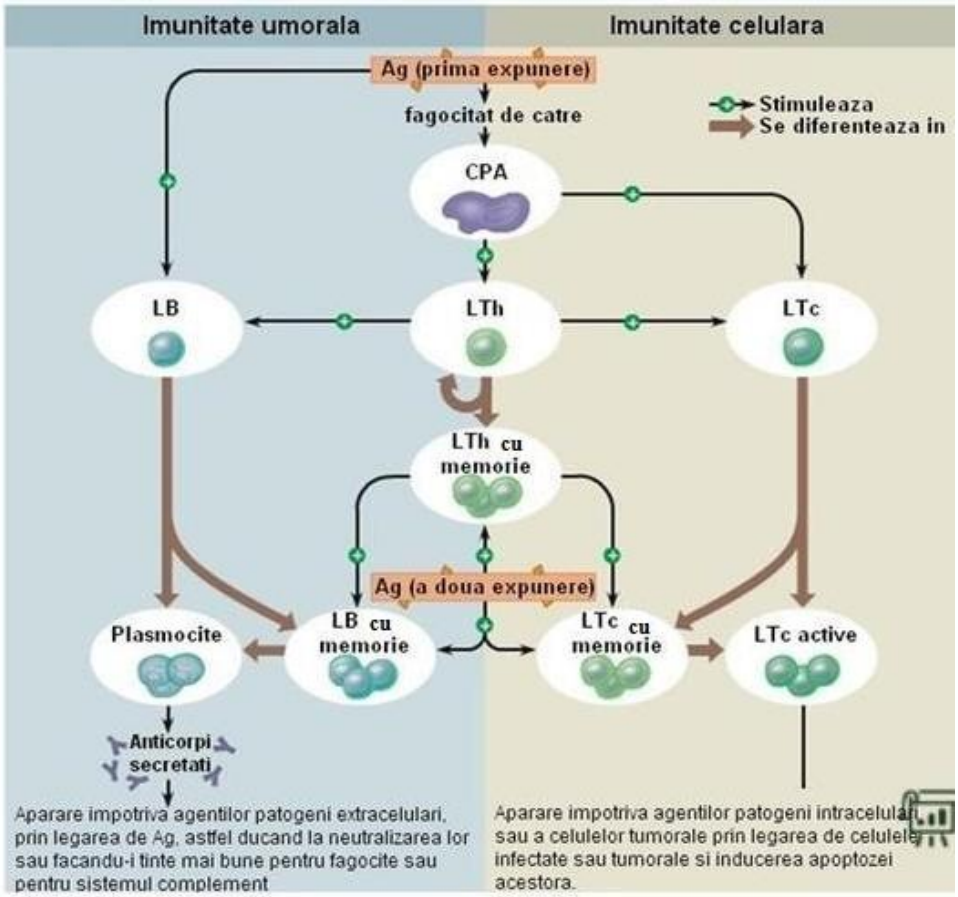

Imunitate umorala
Imunitate celulara
Ag (prima expunere)
fagocitat de catre
Stimuleaza
Se diferenteaza in
CPA
LB
LTh
LTc
LTh cu memorie
Ag (a doua expunere)
Plasmocite
LB cu memorie
LTc cu memorie
LTc active
Anticorpi secretati
Aparare impotriva agentilor patogeni extracelulari, prin legarea de Ag, astfel ducand la neutralizarea lor sau facandu-i tinte mai bune pentru fagocite sau pentru sistemul complement
Aparare impotriva agentilor patogeni intracelulari sau a celulelor tumorale prin legarea de celulele infectate sau tumorale si inducerea apoptozei acestora.

**Fig. 2.4 Raspunsul imun modulat celular și umoral[19].**

*La celulele care fagocitează, peptidele care se asociază cu moleculele CMH clasa II, provin din digestia realizată în endolizozomi. Veziculele care conţin aceste peptide fuzionează cu veziculele provenite de la complexul Golgi, în membrane cărora sunt integrate şi proteinele CMH clasa II. Peptidele formează complexe cu moleculele CMH II, sunt transportate la suprafaţa celulei şi sunt expuse în spaţiul extracelular. Expunerea peptidelor pe suprafaţa celulelor prezentatoare de antigeni este numită prezentarea antigenului. Limfocitele B recunosc antigenele solubile și cele prezente pe suprafeţele celulare, în timp ce limfocitele T recunosc numai peptide mici care formează complexe cu CMH[3 5,9]. Receptorii TCR interacţionează cu întreg complexul, peptide+CMH, numai dacă CMH aparţine individului respectiv. Această limitare este determinată de faptul că pe parcursul dezvoltării limfocitelor la nivelul timusului, celulele T precursoare a căror receptori nu recunosc moleculele CMH self sunt distruse prin apoptoză. Diferenţele între moleculele CMH de la un individ la altul limitează transplantul de organe între indivizi diferiţi din punct de vedere genetic, ducând la rejecţia grefei[6,9,16].*

*Existența moleculelor CMH ar putea fi atribuită necesității organismelor de a semnaliza rapid celulele care prezintă molecule antigenice pe suprafața lor: celulele infectate cu virusuri sau cele transformate malign. In acest context, moleculele CMH au o semnificație deosebită pentru supraviețuirea organismului (fig. 2.5). Liza celulelor purtătoare de molecule nonself trebuie să fie rapidă, înainte ca virusul să se multiplice și respectiv, înainte ca celula malignă să se dividă și să formeze o microtumoră. Moleculele CMH îndeplinesc și funcții neimune. CMH I sunt componente ale receptorilor pentru hormoni[6,9].*

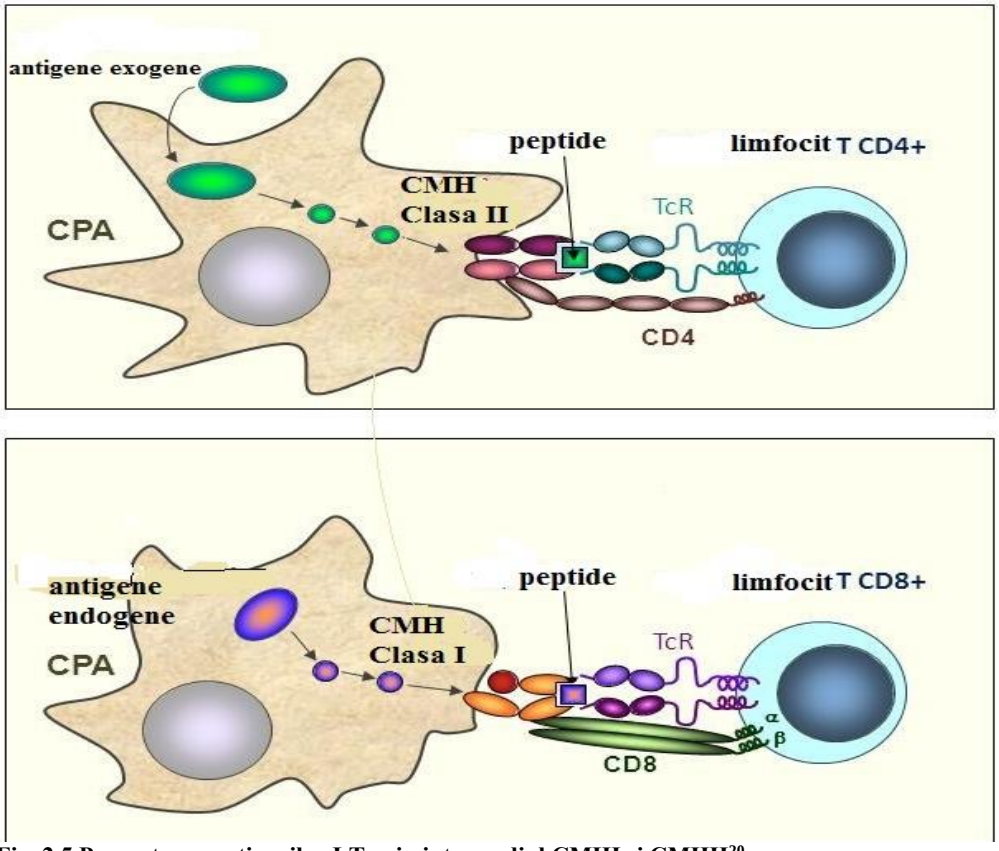



**Fig. 2.5 Prezentarea antigenilor LT prin intermediul CMHI și CMHII[20].**

### *2.5 Celulele prezentatoare de antigen (CPA)*

*Sunt reprezentate de limfocitele B, macrofage şi celulele dendritice. Au un rol esenţial în elaborarea răspunsului imun. Antigenele sunt preluate de CPA, internalizate, prelucrate şi exprimate asociat cu moleculele CMH I şi II pe suprafaţa lor. De asemenea exprimă moleculele de aderenţă care favorizează interacţiunea cu limfocitele, produc molecule stimulatoare ale creşterii şi diferenţierii limfocitelor T şi eliberează citokine. Prezentarea antigenelor este o etapă obligatorie a elaborării răspunsului imun, deoarece limfocitele nu interacţionează direct cu antigenele în stare nativă, ci numai după ce acestea au fost prelucrate şi prezentate pe suprafaţa unei celule [9,16].*

*Cea mai mare parte a antigenelor circulante (circa 90% ) sunt eliminate înainte de a declanşa răspunsul imun, în primul rând de celulele Kupffer, localizate pe faţa luminală a capilarelor sinusoide din ficat[6]. La nivelul intestinului celulele M au un rol important în recunoaşterea şi fagocitarea antigenilor (fig.2.6a).*

*Celulele dendritice cuprind următoarele tipuri:*

*-celulele Langerhans, localizate în epiderm, dar şi în mucoase (orală, nazală, esofagiană, bronşică, în mucoasa traheii); sunt celule cu numeroase prelungiri, care după captarea antigenelor pierd prelungirile, iar celulele se deplasează către derm şi pătrund într-un vas limfatic;*

*-celulele cu voal din limfa aferentă (fig. 2.6b);*

*-celulele dendritice, din epiderm (fig. 2.7), epiteliile mucoaselor, organele limfoide şi din sânge*

*-celulele interdigitate din aria paracorticală a ganglionilor limfatici[3,6,9].*

*Antigenele exogene sunt prezentate în asociaţie cu moleculele CMH II care stimulează elaborarea răspunsului imun specific faţă de antigenele exogene, prin intermediul limfocitelor TCD4$^+$. Limfocitele TCD4$^+$ activate secretă interleukinele (IL-) IL-2, IL-4, IL-5, interferonul -IFN γ, cu efect stimulator faţă de limfocitele Tc si B. Asocierea unui peptid nonself cu moleculele CMH II semnifică "cererea de ajutor" pentru eliminarea antigenului, materializat în activarea limfocitelor TCD4$^+$ şi secreţia de limfokine stimulatoare ale răspunsului imun. Limfocitele CD8$^+$ interacţionează cu complexe formate din peptide şi molecule CMH I. Moleculele CMH I sunt exprimate pe suprafaţa tuturor celulelor nucleate[5,6,9].*

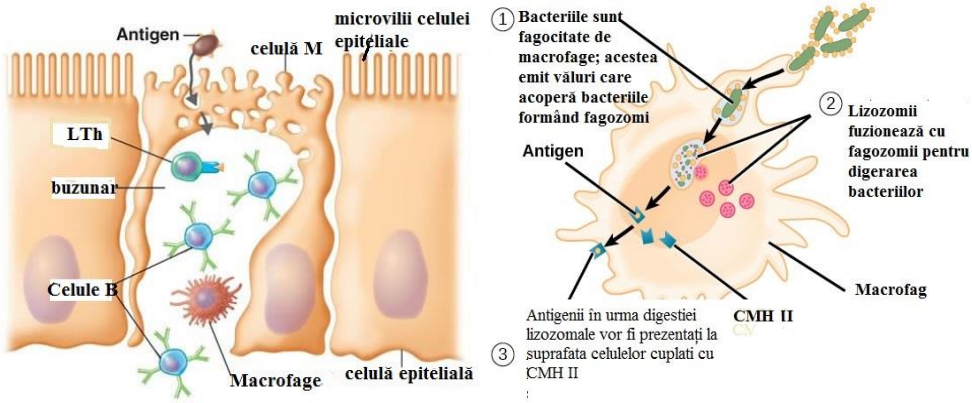



**Fig.2.6 Preluarea şi prezentarea antigenilor de către celulele M ale mucoasei intestinale[21]. Preluarea, prelucrarea şi prezentarea antigenilor de macrofage[22].**

***Răspunsul imun*** *reprezintă ansamblul fenomenelor complexe, declanşate de interacţiunea specifică a sistemului imunitar cu antigenul, în cursul cărora celulele imunocompetente se activează, proliferează şi se diferenţiază în celule efectoare şi celule cu memorie, constituie răspunsul imun.*
*Se cunosc două tipuri de răspuns imun: înnăscut şi adaptativ.*

***Răspunsul imun înnăscut**, este el mai vechi din punct de vedere evolutiv, nespecific, rapid, nu are ca rezultat producerea unor celule de memorie. Se realizează prin intermediul neutrofilelor, macrofagelor, celulelor natural killer şi a mastocitelor.*

***Răspunsul adaptativ**, presupune recunoaşterea iniţială a antigenelor de către limfocitele B şi T şi formarea unor celule de memorie. Apărut mai recent în cursul evoluţiei, este mai complex, mai lent şi specific.*

*Mecanismele adaptative care duc la eliminarea antigenilor sunt de două tipuri: umorale şi celulare. Imunitatea umorală are la bază anticorpii sintetizaţi de plasmocitele derivate din clonele de limfocitele B activate. Imunitatea celulară este mediată de limfocite T secretoare de citokine. Influenţa citokinelor este complexă; acţionează asupra limfocitelor B, T, macrofagelor, neutrofilelor; atacă celule străine şi care exprimă pe suprafaţa lor epitopi străini (infectate cu virusuri sau paraziţi) şi celule tumorale. Recunoaşterea epitopilor de către limfocite determină, în cea mai mare parte, activarea ambelor tipuri de răspuns imun[3,6,9].*

*Antigenele ajunse la nivelul pielii sau mucoaselor parcurg două căi: prima, constă în fagocitoza antigenului de către macrofag sau o celulă dendritică, prelucrarea intracelulară şi transportul pe cale limfatică (prin vase limfatice) la ganglionii limfatici care drenează regiunea respectivă (numiţi şi ganglioni sateliţi). A doua cale constă în transportul întregului microorganism, sau a unor componente, pe calea vaselor limfatice la ganglionii limfatici sateliţi unde sunt fagocitate de macrofage sau alte CPA. Antigenii care ajung în ganglionii limfatici sunt recunoscuţi de limfocitele B. CPA de la nivelul pielii sau mucoaselor, sau limfonodurilor prezintă antigenii limfocitelor Th sub forma complexelor associate cu CMH II. Limfocitele B care recunosc antigenele din aceste complexe sunt activate de celulele Th şi încep să se dividă. Celulele fiice diferenţiate în plasmocite secretă anticorpi (care ajung în limfă, ulterior în sânge) împotriva antigenului recunoscut de limfocitele B iniţiale. O altă parte a celulelor fiice care nu se diferenţiază în plasmocite devin celule B cu memorie[5,6,9].*

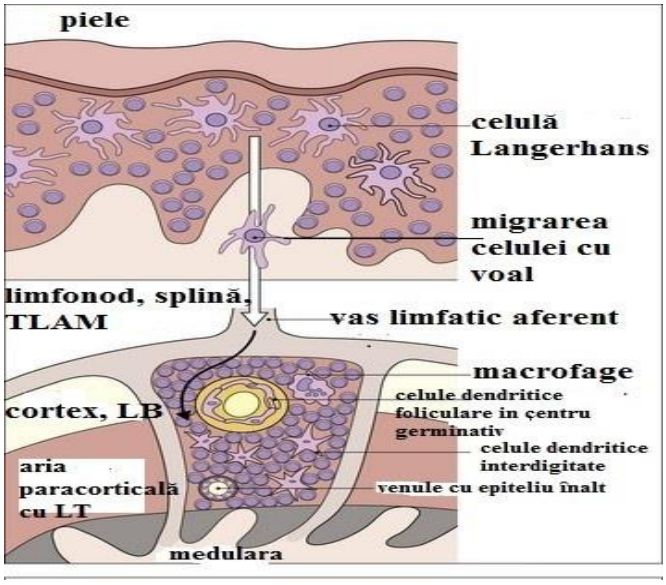



**Fig. 2.7 Preluare și prezentarea antigenilor [23]**

*Antigenele intracelulare care provin din celule infectate viral, tumorale, sau din transplant, sunt prezentate limfocitelor T citotoxice asociate cu moleculele CMH I[16]. Celulele prezentatoare de antigeni după ce fagocitează fragmente de virusuri, celule tumorale sau transplantate, prezintă*

*antigenele limfocitelor Th, se divid, unele se transformă în limfocite citotoxice efectoare care, distrug celulele care conţin antigenul iar altele vor deveni limfocite T citotoxice cu memorie*[3,5]*. Se produce în acelaşi timp şi un răspuns imun umoral ca urmare a recunoaşterii antigenelor de către limfocitele B*[9].

## 2.6 Timusul

Timusul este un organ limfoid central, foarte dezvoltat la tineret, localizat în mediastinul anterior, care involuează la pubertate[1,9]. Este acoperit de o ***capsulă conjunctivă, din care se desprind septe interlobulare*** ce conţin vase sanguine şi filete nervoase, care împart teritoriul în lobuli (fig. 2.8). Originea embrionară este dublă. Din endoderm, epiteliul celui de-al III-lea şi al IV-lea inel faringian se diferenţiază în celule epiteliale care realizează un adevărat labirint, cu aspect spongios, care va fi colonizat de LT imature provenite din măduva osoasă hematogenă, de origine mezenchimală[10].

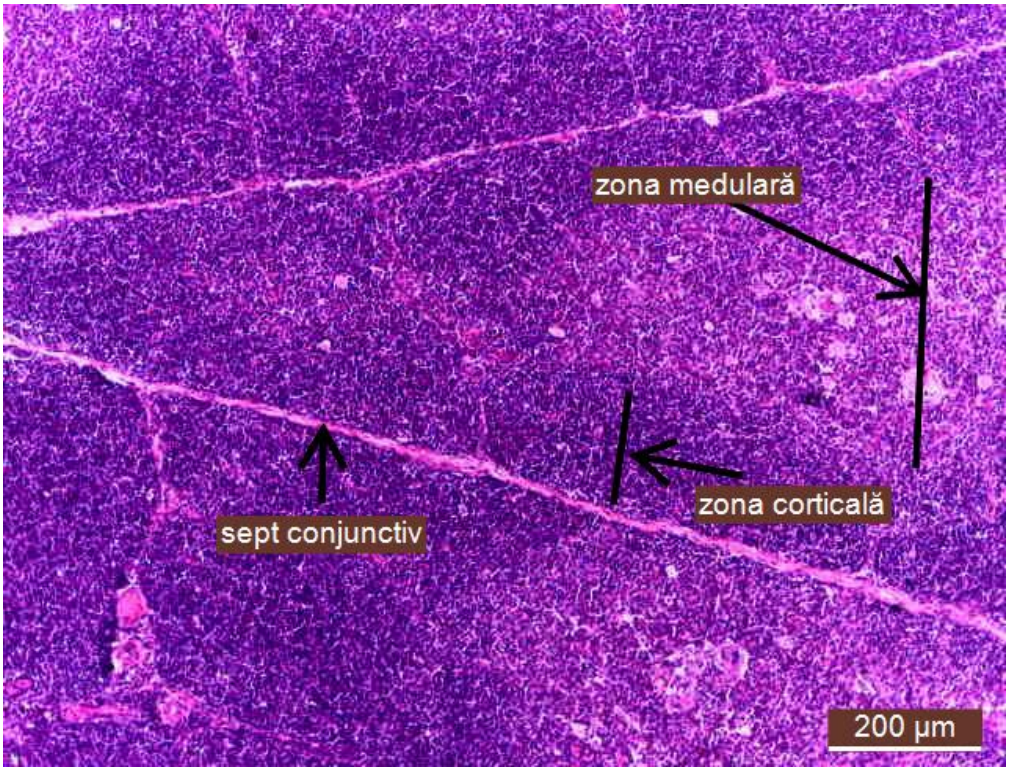



**Fig. 2.8 Lobul timic. Timus de miel. Col HEA x100**

Suprafaţa interioară a capsulei timice şi septele sunt acoperite de un strat continuu de celule epiteliale tipice, legate de membrana bazală. Aceste celule formează, de asemenea, teci în jurul vaselor sanguine structurând o barieră care împiedică pătrunderea antigenilor în spaţiile reţelei epiteliale, numită ***bariera timus-sânge***[1,6,9] (fig. 2.9).

***Lobulul timic***

Histologic, un ***lob timic*** *prezintă o capsulă extrem de subţire, formată din fibre de colagen şi rare fibrocite, din care se desprind travee delicate, ce emit la rândul lor travee incomplete pentru corticala fiecărui* ***lobul****, delimitând astfel lobulii timici incompleţi*. Între regiunile corticală şi medulară ale lobulilor adiacenţi există continuitate. Fiecare lobul prezintă o zonă corticală mai densă şi o zonă medulară mai săracă în celule[1,12].

***Corticala*** *este formată dintr-o populaţie de precursori ai limfocitelor T, mature şi imature numite timocite, celule reticulare dispersate, macrofage*. În corticala periferică limfocitele mari (limfoblastele) se divid prin mitoză pentru a produce clone de LT mature mici[1,13]. Acestea suferă în continuare maturarea şi se deplasează din corticala internă în medulară. *În timpul maturării ele vor căpăta receptori TCR şi markeri de suprafaţă pentru LTc şi LT$_H$ mature*[6,9]*. O* parte din limfocitele corticalei mor prin apoptoză şi sunt fagocitate de macrofage la joncţiunea cortico-medulară.

*Celulele epiteliale reticulare* sunt prezente în *corticala şi medulara timusului* şi imprimă un aspect de reţea unică pentru acest organ numit citoreticul. Nu au fost evidenţiate şi în alte organe limfoide. Forma celulelor este stelată, au nucleu bogat în eucromatină. Prelungirile celulelor adiacente sunt unite prin desmozomi.

La nivelul cortexului se află *celule timice doică* sau *nurce*. Se cunosc 6 tipuri de celule epiteliale reticulare, trei tipuri în corticală și trei în medulara timusului:

-***tipul I (celule epitelioide***) situate la limita dintre *corticală şi ţesutul conjunctiv al capsulei*, între parenchimul corticalei şi traveele conjunctive; înconjoară adventiţia vaselor din corticală și separă parenchimul timic de ţesutul conjunctiv. Între celule se stabilesc joncţiuni ocluzive care au funcţie de barieră pentru limfocitele T din ţesutul conjunctiv.

-***tipul II, (celule dendritice)*** se află în *interiorul cortexului*. Prezintă desmozomi între celulele învecinate, asociate cu filamente intermediare. Celulele au aspect stelat, nucleu mare, palid colorat în HE. Rolul acestor celule este de compartimentare a cortexului în zone izolate pentru celulele T pe cale de maturare. Aceste celule exprimă pe suprafaţa lor MCH I şi MCH II implicate în "educarea" timocitelor

-***tipul III*** se observă la limita dintre *corticală şi medulară*. Intercelular prezintă joncţiuni ocluzive. *Au rol de barieră funcţională între cortex şi medulară. Intramembranar prezintă molecule ale MCH I şi MCH II.*

-***tipul IV*** sunt celule reticulo-epiteliale situate între cortex şi medulară. Prin cooperare cu celulele tip III formează bariera dintre corticală şi medulară

-***tipul V*** sunt prezente în întreaga medulară. Intercelular prezintă desmozomi care compartimentează grupurile de limfocite

***Tipul VI*** sunt celulele care structurează corpusculii timici Hassal. Aceștia sunt structuri ovoide sau sferice alcătuite din celule turtite concentrice, rezultați din creşterea şi transformarea celulelor reticulo - epiteliale tip VI. Sunt situați în medulară, fiind intens eozinofilici (Ø: 20 – 100 μ)[9,15]. Celulele centrale degenerează într-o masă amorfă, care se poate calcifica şi cheratiniza. Celulele de la periferia corpusculilor sunt înconjurate de celule dispuse concentric, turtite ca foile dintr-un bulb de ceapă, păstrând

legătura cu celulele reticuloepiteliale din jur (fig. 2.10; 2.11). Corpusculii Hassal sunt foarte bine exprimaţi în perioada de distrugere intensă de timocite şi în timpul involuţiei timusului. Semnificaţia corpusculilor nu este cunoscută

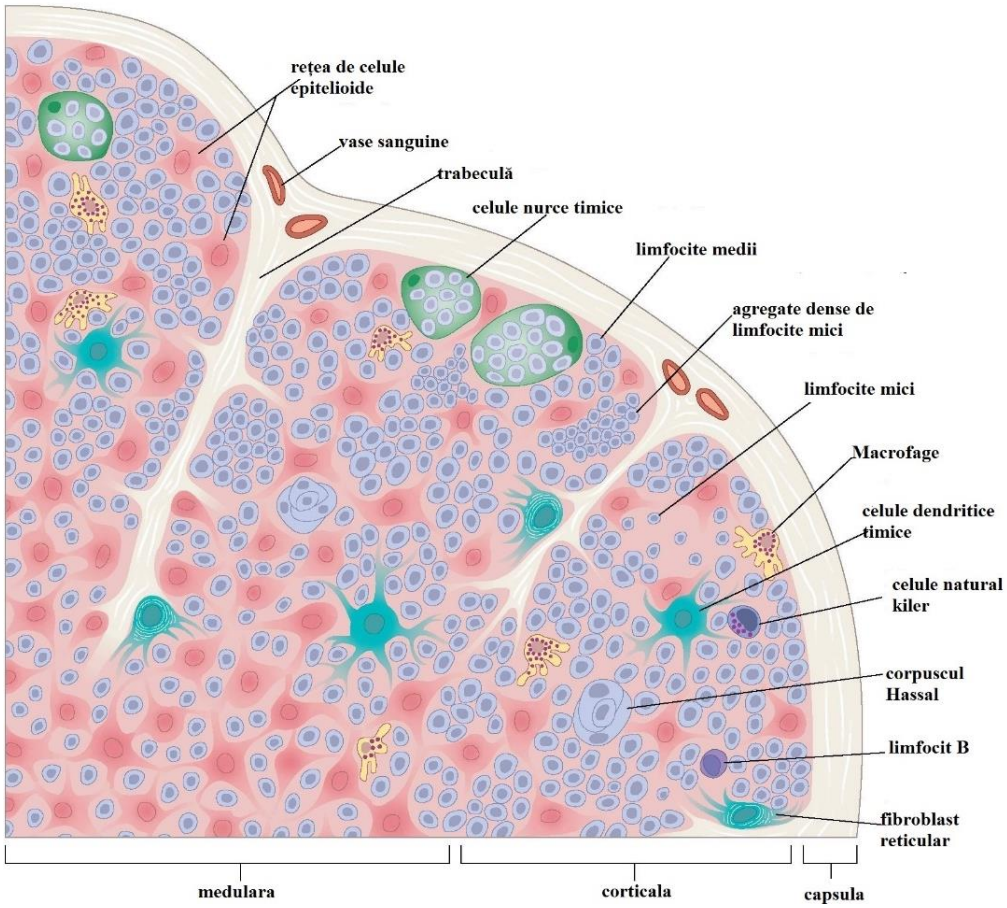



**Fig. 2.9 Citoreticulul timusului [24].**

Peptidele cu rol chemotactic elaborate periodic de celulele reticulo - epiteliale iniţiază migrarea limfocitelor circulante către timusul aflat în dezvoltare.
Alte tipuri de celule prezente la nivelul timusului sunt:

***Macrofagele*** *care au rol de fagocitoză*; secretă factori ce stimulează mitoza şi diferenţierea limfocitelor T. Sunt numeroase, mai ales în corticală (în număr mare la graniţa cortico-medulară) și cu dispoziție perivasculară.

***Celule doică*** *sau nurce cells*, sunt celule stromale timice multinucleate, care înconjoară grupuri mari de timocite corticale (conţin în citoplasmă 20 -100 limfocite T pe cale de maturare). Numărul acestor celule scade pe măsura înaintării în vârstă. Se

pare că intervin şi în migrarea activă a LT, efect care se atribuie capacităţii lor de a secreta un factor timic seric[9].

***Celulele prezentatoare de antigen*** (APCs) sunt reprezentate de celule dendritice, similare cu cele din zonele T- dependente din limfonod, splină şi celulele Langerhans din epiderm[10].

Celula mioidă este mai frecventă la fetuşi decât la adulți; conţine miofilamente de actină și miozină.

***Medulara lobulului timic*** este constituită dintr-o reţea de celule epiteliale reticulare care prezintă la suprafaţă proteinele CMH I şi II. Acestea au rol important în maturarea LT. Limfocitele Tself reactive sunt îndepărtate prin apoptoză, proces numit depleţie clonală sau selecţie negativă, prevenind dezvoltarea autoimunităţii[3,9]. Din medulara lobulului timic LT mature intră în vasele sanguine şi limfatice şi vor popula diferite organe limfoide.

***Involuţia timică***

***Involuţia timică are loc la pubertate.*** Aceasta implică două procese distincte: infiltraţie grasă şi depleţie limfoidă. Infiltraţia cu ţesut adipos apare la nivelul septelor interlobulare şi ulterior şi printre insulele de limfocite. Se reduce zona corticală şi se măreşte medulara. Numărul limfocitelor scade progresiv şi cu o rată constantă. Celule epiteliale persistă şi continuă să secrete hormoni timici toată viaţa[6,9].

Involuţia de stres se caracterizează prin creşterea numărului de limfocite moarte, care este probabil mediată de creşterea nivelului corticosteroizilor (hormoni de stres). La pubertate cortexul prezintă pachete de limfocite bazofile, iar medulara câteva limfocite situate pe o reţea epitelială densă. În centrul medularei se află corpusculi Hassal, structuri eozinofilice, formate din celule epiteliale cheratinizate, care reprezintă probabil un fenomen degenerativ, dispuse concentric. Ele apar prima dată în viaţa fetală dar cresc numeric şi în dimensiune odată cu înaintarea în vârstă. Uneori corpusculii Hassal se calcifică[9,12].

**Vascularizaţia timusului**

*Arterele pătrund prin capsulă apoi se continuă în septele conjunctive. Ulterior arterele părăsesc septele pentru a pătrunde în parenchim la limita dintre corticală și medulară unde se ramifică atât în corticală cât și în medulară[10]. Capilarele corticalei drenează în venule postcapilare. Acestea formează anse la joncțiunea cortico-medulară și se continuă cu venulele de la nivelul septelor. Capilarele medularei drenează în venulele de la nivelul septelor (fig. 2.11).*

*Arteriolele şi capilarele timusului sunt înconjurate de prelungirile celulelor epiteliale reticulare*. Capilarele timusului sunt formate din celule endodeliale, membrană bazală foarte groasă, având o permeabilitate foarte redusă pentru proteine. Această particularitate împiedică pătrunderea antigenelor circulante în regiunea corticală a timusului formând aşa numita barieră timus-sânge. Timusul nu are vase limfatice aferente. Prezintă un număr mic de vase limfatice eferente. Acestea sunt localizate în pereții vaselor de sânge şi în ţesutul conjunctiv de la nivelul capsulei şi septelor[1].

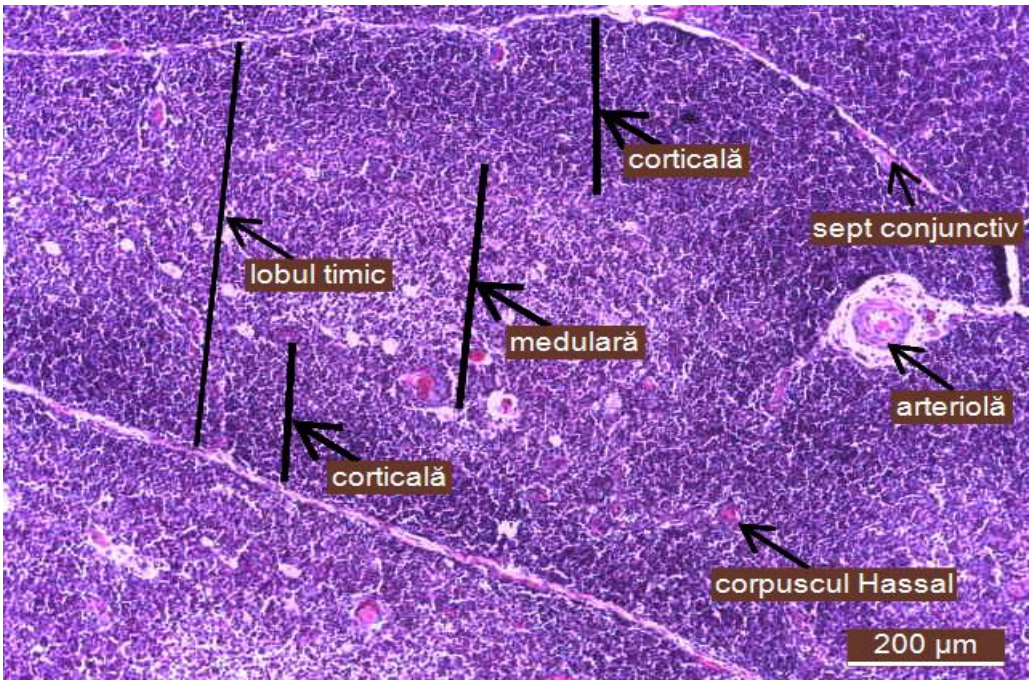



**Fig. 2.10 Timus de miel. Lobuli timici delimitaţi de septe conjunctive. Col Giemsa x100**

**Fig. 2.11. Timus de miel. Lobuli. Col Giemsa x400**

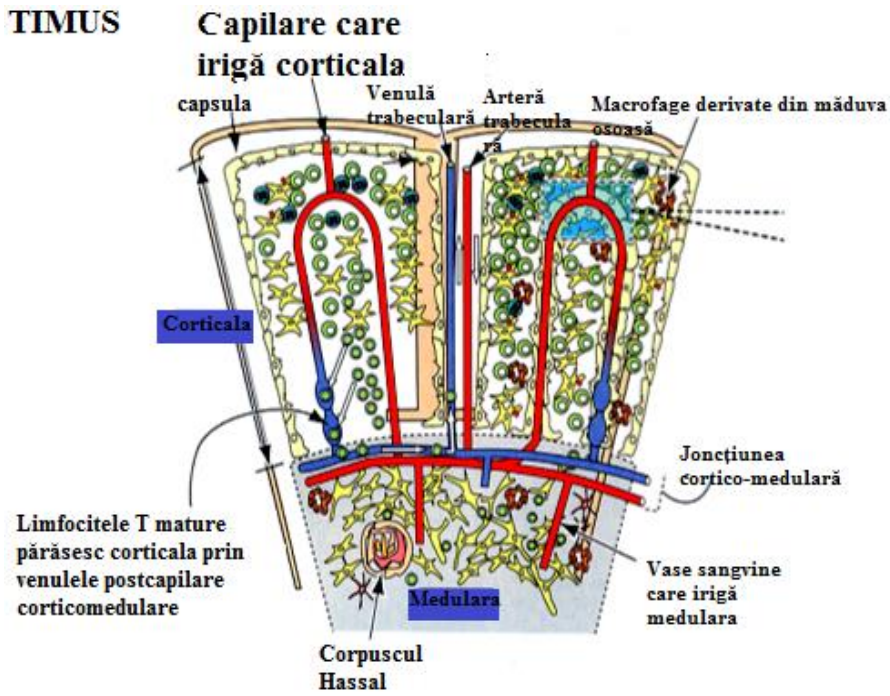



**Fig.2.11 Vascularizația timusului[25].**

***Bariera timus- sânge*** *(fig.2.12a) protejează populaţia limfoidă* a cortexului de contactul cu antigenii circulanți și este formată din:

*-peretele capilar (endoteliu continuu cu joncţiuni ocluzive, impermeabil pentru macromolecule, membrane bazale foarte groase, ocazional pericite )[5,6]*

*-ţesut conjunctiv cu macrofage* care împiedică reacţia antigenilor, ce ar putea să scape din vasele sanguine, cu celulele T aflate în dezvoltare din corticală, prevenind astfel riscul unei reacţii autoimune);

*-lamina bazala pe care se aplică precum un manşon prelungirile aplatizate ale celulelor reticulo-epiteliale tip I legate prin desmozomi[15]*.

***Funcţiile timusului***

Timusul joacă un rol important în dezvoltarea sistemului imun imediat după naștere. Limfocitele nediferențiate sunt transportate de la măduva osoasă prin sânge la timus unde are loc ***diferenţierea terminală şi selecţia limfocitelor T***. Mai ales în corticala timusului celulele epiteliale reticulare numite și *nurse* sau doică, înconjoară limfocitele și promovează diferențierea, proliferarea și maturarea[10,15]. Aici limfocitele devin mature sau limfocite T imunocompetente, LT helper și LT citotoxice și dobândesc receptori de suprafață pentru recunoașterea antigenilor (fig. 2.12b).

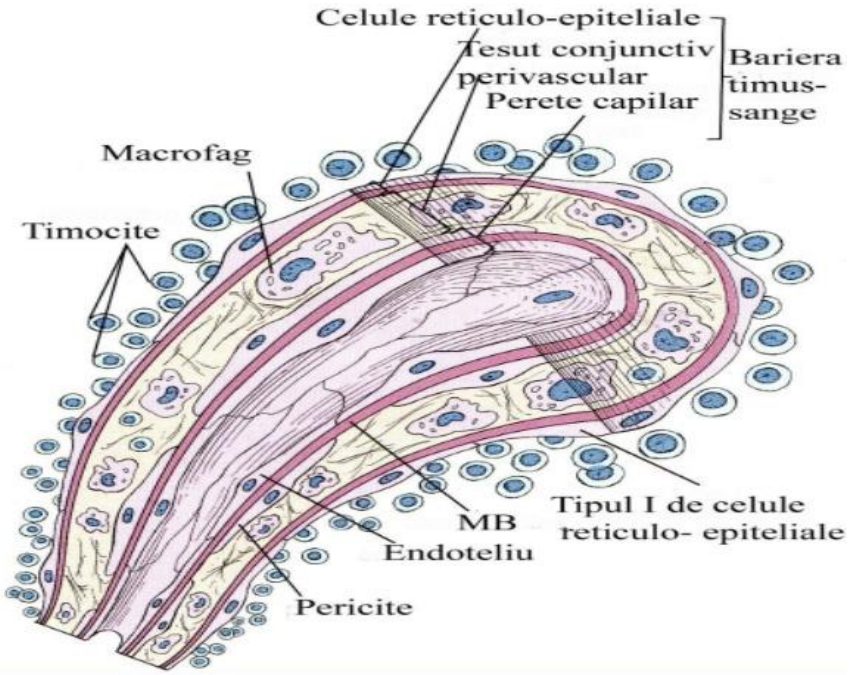



**Fig. 2.12a. Bariera timus-sânge**[37]

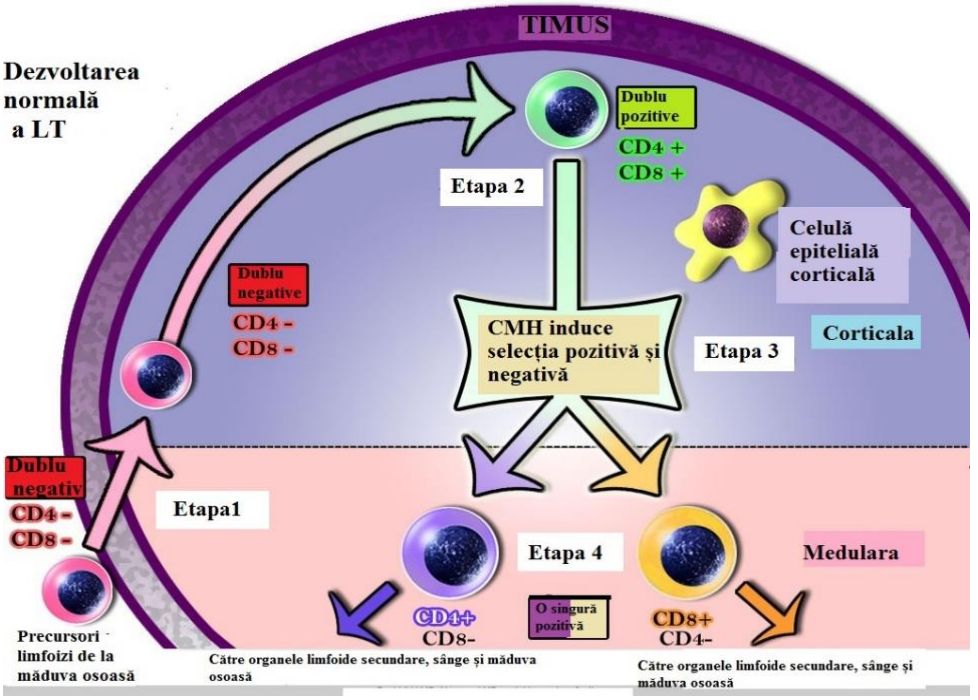



**Fig. 2.12b Etapele de maturare a limfocitelor in timus**[26]**.**

*Precursorii LT nu exprimă TCR pe suprafaţă şi sunt CD4- şi CD8-, populează corticala, unde se divid mitotic. Tot în această zonă le sunt prezentate autoantigene asociate cu CMH I şi CMH II,* exprimate la suprafaţa celulelor epiteliale, macrofagelor şi celulelor dendritice. Maturarea şi selecţia limfocitelor T la nivelul timusului sunt procese complexe care includ selecţie pozitivă şi negativă (sunt dirijate spre apoptoză), care se desfăşoară parţial la nivelul celulelor doică. ***Timocitele ale căror receptori TCR nu recunosc autoantigenele (aproximativ 95%) mor prin apoptoză şi sunt îndepărtate ulterior de macrofage.*** *Restul celulelor care supravieţuiesc trec în medulară*[9,15]. Procesul de migrare este intermediat de chemokine şi depinde de interacţiunea timocitelor cu matricea extracelulară a timusului. *Limfocitele T mature $CD4^+CD8^-$şi $CD8^+CD4^-$care exprimă pe suprafaţă TCR părăsesc timusul şi trec în circulaţia sanguină prin traversarea pereţilor venelor medularei, distribuind-se în tot organismul*[6, 9] *(fig. 2.12).*

*În timpul dezvoltării limfocitelor este prevenit contactul acestora cu antigenii prin prezența barierei timus-sânge*[13,15]. După maturare LT părăsesc timusul prin rețeaua sanguină și populează limfonodurile, splina și alte țesuturi limfoide T dependente din organism.

Se adaugă la formarea barierei timus-sânge celulele epiteliale reticulare care secretă hormoni necesari proliferării, diferențierii și maturării LT și a expresiei markerilor de suprafață. *Celulele epiteliale reticulare formează formațiuni distincte, corpusulii Hassal în medulară care este structura caracteristică timusului*[1, 5].

***Hormonii secretați sunt: timulina, timopoietina, timozina, factorul umoral timic, interleukine și interferon***. La nivelul timusului are loc secreţia hormonilor timici şi a altor factori solubili care reglează maturarea LT, proliferarea şi funcţionarea acestora. Polipeptidele secretate paracrin sunt: timulinele, timopoetina şi timozina alfa-1 şi beta-4.

Timusul involuează la pubertate, devenind ocupat cu țesutul adipos; producerea LT se reduce. Deoarece LT progenitoare sunt bine stabilite, imunitatea este menținută fără a fi nevoie de producerea LT noi. Dacă timusul este eliminat după naștere organele limfoide nu vor primi LT imunocompetente și nu dobândesc competențe imunologice pentru a lupta cu antigenii. Moartea se poate produce în urma complicațiilor infecțioase datorită scăderii funcționale a sistemului imun[2,13]

## 2.7 Bursa lui Fabricius

Este un organ ***limfoepitelial*** specific clasei Aves. Prima menţiune despre existenţa ei la galinacee s-a făcut în 1625 de Fabricius Hyeronimus d'Aquapende. Bursa este un organ impar, median, situat la extremitatea caudală a tubului digestiv, pe faţa dorsală a urodeumului şi a proctodeumului, flancată de uretere la femele şi de uretere şi canalele deferente la masculi[1,10]. Are forma unei pungi, a cărei porţiune cranială este sferoidă la găini, piriformă la porumbel şi aproape cilindrică la raţă[12]. Porţiunea caudală, ductul sau canalul bursian, după un scurt traiect, se deschide direct în lumenul cloacal.

Bursa lui Fabricius este mai mare la păsările zburătoare cu creştere rapidă, în momentul ecloziunii fiind mai mare la masculi decât la femele[1,4].

***Histologic, de la exterior la interior, peretele bursei este format din trei straturi: seroasă, tunică musculară şi mucoasă*** *(fig. 2.13)*. Seroasa este formată dintr-un ţesut mezotelio-fasciculat care acoperă jumătatea anterioară a bursei. Tunica musculară este formată din fibre musculare netede organizate în două straturi: circular intern şi longitudinal extern. ***Mucoasa este cea mai dezvoltată tunică, fiind constituită din 15 pliuri primare şi 7 pliuri secundare. Într-un pliu se remarcă 800 foliculi bursali[4,12].***

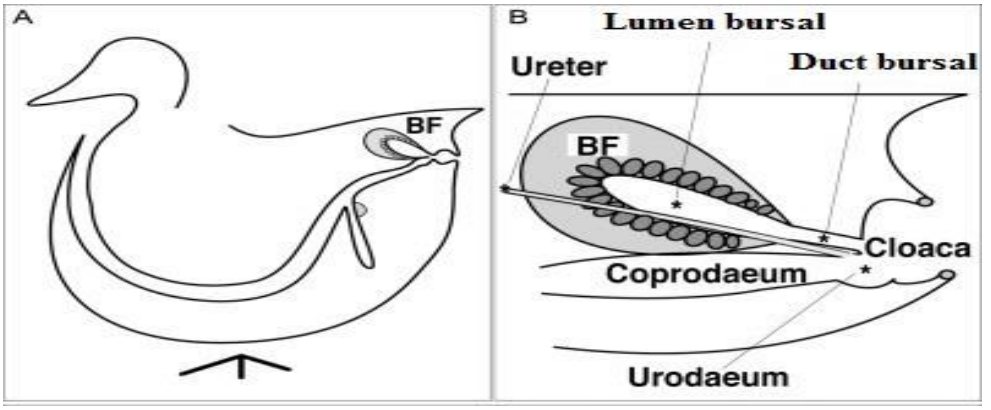



**Fig. 2.13 Bursa lui Fabricius la păsări[27].**

Mucoasa este formată din ***epiteliu cilindric simplu***, bogat în celule mucoase şi ***lamina propria. Muscularis mucosae lipseşte***.

Un număr mic de fibre musculare netede se unesc cu fibrele conjunctive care pătrund în lungimea pliurilor şi emit septe conjunctivo-reticulare printre foliculii limfoizi. Traveele sunt bogate în vase sanguine, vase limfatice eferente și filete nervoase[1].

Foliculii bursieni sunt dispuşi perpendicular pe axul mucoasei, având unul din poli orientat către epiteliul bursian. *Epiteliul bursian se înfundă la nivelul foliculului şi se continuă cu epiteliul asociat foliculului,* care ocupă aproximativ 10% (sau 8-12000) celule epiteliale asociate foliculilor/bursă[1,12].

La foliculii bursieni se distinge o *zonă corticală şi o zonă medulară*, delimitată de un strat de *celule epiteliale asociate foliculilor (EAF*) (fig. 2.14). Aceste celule sunt asemănătoare celulelor M şi sunt implicate în preluarea, prelucrarea şi prezentarea antigenilor celulelor imunocompetente. La nivelul zonei corticale celulele reticulo-epiteliale prin anastomozarea prelungirilor dendritice formează ochiuri, în care se află limfocite, limfocite în mitoză, limfoblaste, plasmocite, macrofage, celule reticulare[1,4, 12](fig. 2.15; 2.16).

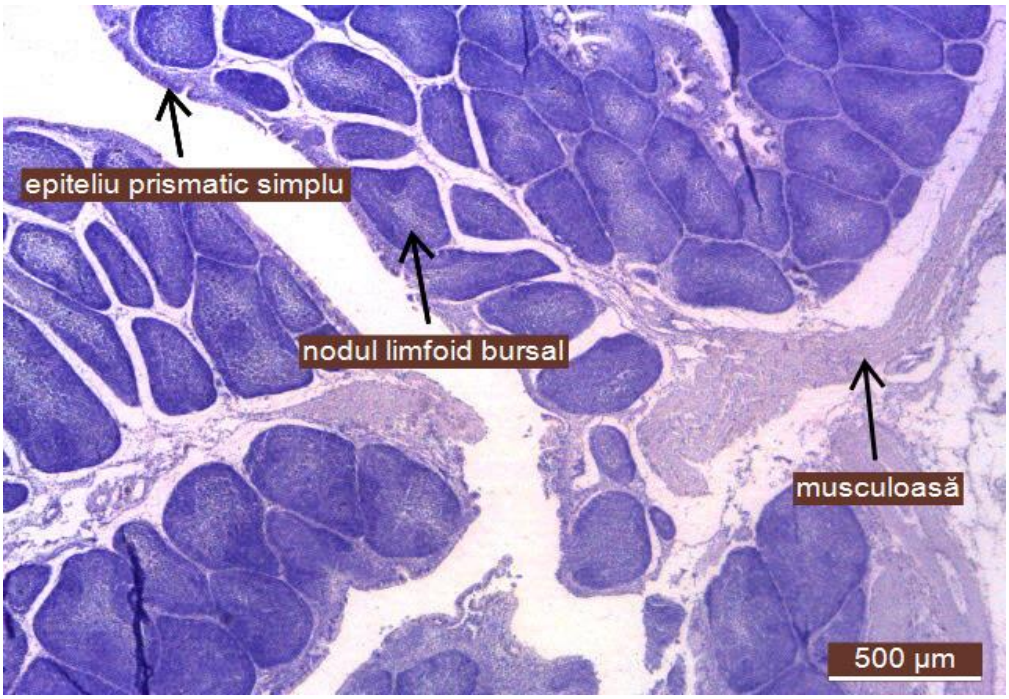


**Fig. 2.14 Bursa Fabricius de pui broiler Ross 308 (de 24 zile). Col Giemsa x40.**

***Zona medulară*** este formată dintr-o rețea de celule reticulare epiteliale, cu predominanţa celulelor dendridice secretorii pe care se sprijină limfoblaste, LB, macrofage, plasmocite. În această zonă predomină limfocitele mature[10,12].
Tot la nivelul zonei medulare există corpi epiteliali stratificaţi, similari corpusculilor Hassal, formaţi din celule dendritice secretorii nelimfocitare.

Un număr de 2-7 celule prebursale (provenite din zona periaortică şi aortă) colonizează fiecare folicul. Celulele prebursale suferă un proces de citodiferenţiere şi maturare, analog celui care are loc la nivelul timusului şi după dezvoltarea clonală, 1-10% din bursocite trec în circulaţie zilnic, iar restul mor. Aceste celule sunt notate cu simbolul B (de la bursă)[1,4,12].

***Funcţiile bursei lui Fabricius sunt:***

-***limfopoietică*** -eliberează LB mature care vor popula organele limfoide secundare, periferice;

-***secretorie*** -la nivelul celulelor epiteliale asociate foliculilor se sintetizează ***bursina,*** care stimulează sistemele ciclazice intracelulare şi induc diferenţierea LB. Celulele epiteliului prismatic simplu sintetizează bursopoietina, responsabilă de expresia antigenului de suprafaţă BU-1 al LB. Sunt secretaţi hormoni juvenili, care favorizează dezvoltarea organismului în general şi a gonadelor în special [1,4, 10];

-***organ limfoid periferic***- antigenii ajunşi în lumenul bursei stimulează celulele epiteliului asociat foliculilor, care prin prezentarea antigenilor contribuie la răspunsul imun.

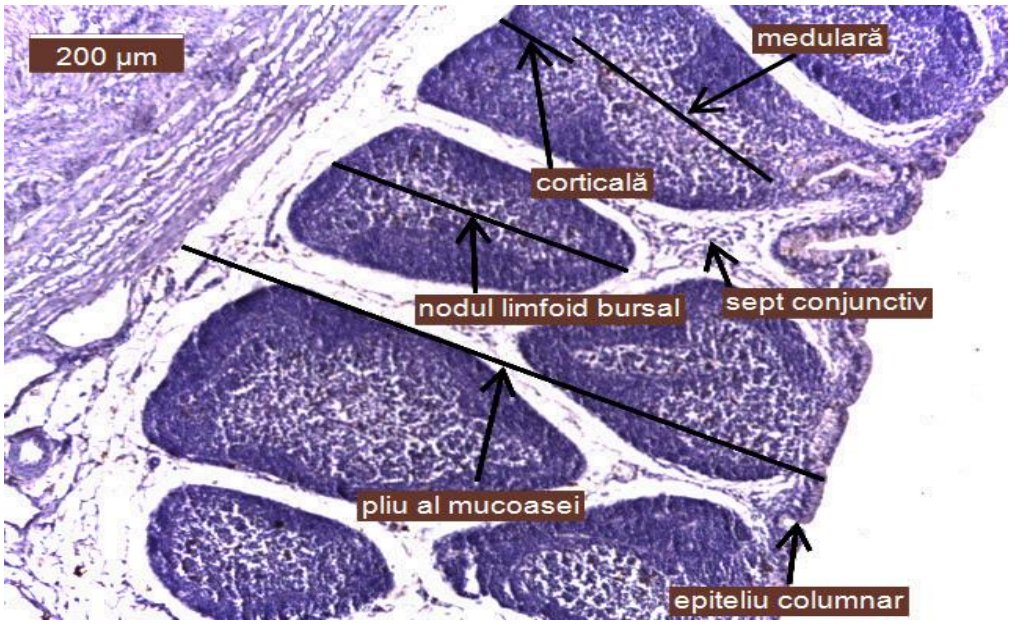



**Fig. 2.15 Pliu al bursei Fabricius la pui broiler (de 24 de zile) Col Giemsa x100.**

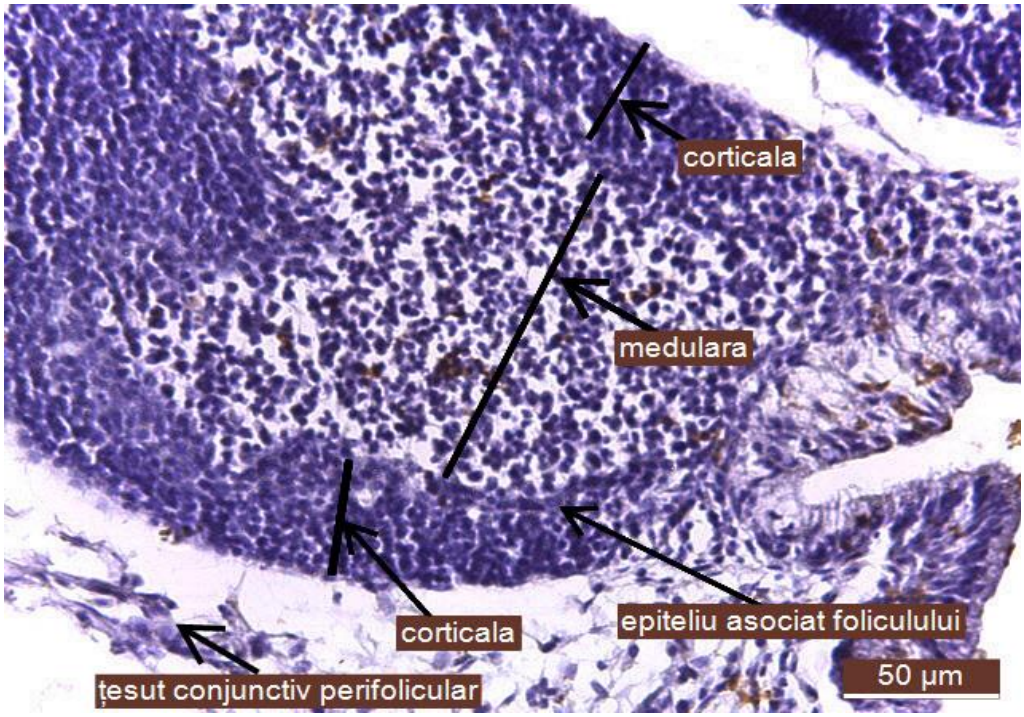



**Fig.2.16 Bursa Fabricius de pui broiler Ross 308 (de 24 zile). Folicul bursal. Col. Giemsa x400**

## 2.8 Organele limfoide secundare

Sistemul limfoid colectează excesul de lichid interstițial în capilarele limfatice, transportă lipidele absorbite din intenstinul subțire și este responsabil de răspunsul imun la invazia antigenilor. Funcția principală a organelor limfoide este de a proteja organismul împotriva agenților patogeni (bacterii, paraziți și virusuri). Răspunsul imun are loc când în organism se detectează agenți patogeni, care pot intra în și prin orice poartă[6,9].

Sistemul limfoid include toate celulele, țesuturile și organele din corp care conțin agregate de celule imune. Celulele sistemului imun în special limfocitele sunt distribuite prin corp fie izolate fie sub forma unor acumulări de celule în noduli limfatici neîncapsulați în țesutul conjunctiv lax, în mucoasa respiratorie, digestivă, căile genitale sau ca organe limfoide individual încapsulate[1,5].

Țesutul limfoid este conjunctiv bogat în limfocite. Se găseşte liber în cadrul ţesutului conjunctiv sau sub forma organelor limfoide acoperite de capsulă. *Țesutul limfoid este format din celule limfoide libere situate pe o reţea de fibre de reticulină, produse de celule reticulare (un tip de fibroblaste) cu numeroase prelungiri, susţinute de fibrele de reticulină[10]*. ***Timusul, nu prezintă o reţea de fibre de reticulină, limfocitele fiind susţinute de o reţea de celule epiteliale de origine endodermică***.

Reţeaua de reticulină prezintă ochiuri relativ mici, în rest sunt susţinute de numeroase celule libere (limfocite, macrofage şi plasmocite). Un alt tip este ţesutul limfoid lax, la nivelul căruia ochiurile reţelei sunt mai mari, în număr redus, ceea ce permite deplasarea liberă a celulelor[9].

***Țesutul limfoid nodular, este format din noduli limfoizi sau foliculi limfoizi, care sunt formați mai ales din limfocite B.*** Antigenii prezentaţi de CPA şi recunoscuţi de limfocitele B, determină proliferarea acestora în zona centrală a foliculului. Foliculii limfoizi activaţi au o zonă centrală deschis colorată numit centru germinativ. Această zonă dispare după finalizarea răspunsului imun. Centrii germinativi prezintă un tip special de celule dendritice foliculare, cu numeroase prelungiri pe suprafaţa cărora este localizat antigenul de prezentat limfocitelor B[5,15](fig. 2.17).

***Foliculii limfoizi au dimensiuni variabile de la câteva sute de micrometri la 1mm, nu sunt delimitaţi de capsulă***. Structurează organele limfoide secundare (corticala ganglionilor limfatici, splină, amigdale) sau pot fi dispuşi liber în lamina propria a mucoaselor, unde împreună cu limfocitele libere formează ţesutul limfoid asociat mucoaselor[4,12].

### 2.8.1 Limfonodul

Limfonodurile sunt organe mici care au formă de bob de fasole, situate pe traiectul vaselor limfatice (fig. 2.18). Limfonodurile se află de-a lungul vaselor mari la nivelul membrelor, regiunii cervicale, iar în cavitățile toracică și abdominală la nivelul mediastinului și mezenterului. Limfa formată din lichidul interstițial este filtrată de cel puțin un limfonod, înainte de a ajunge în circulația sanguină[2,4].

*Prezintă o margine convexă, la nivelul căreia pătrund vasele limfatice aferente și o zonă concavă, denumită hil. La nivelul hilului arterele și nervii pătrund în limfonod iar venele și vasele limfatice eferente îl părăsesc*.

Sunt acoperite de o ***capsulă*** formată din ţesut conjunctiv. Din ea se desprind trabecule situate între ***nodulii limfoizi ai zonei corticale*** (trabecule internodulare) şi printre ***cordoanele de limfocite din zona medulară*** (fig. 2.19). *Principalele tipuri de celule care intră în structura limfonodurilor sunt: limfocitele, macrofagele, celule prezentatoare de antigeni (CPA), plasmocitele, celulele reticulare, celule dendritice (în nodulii limfoizi).*

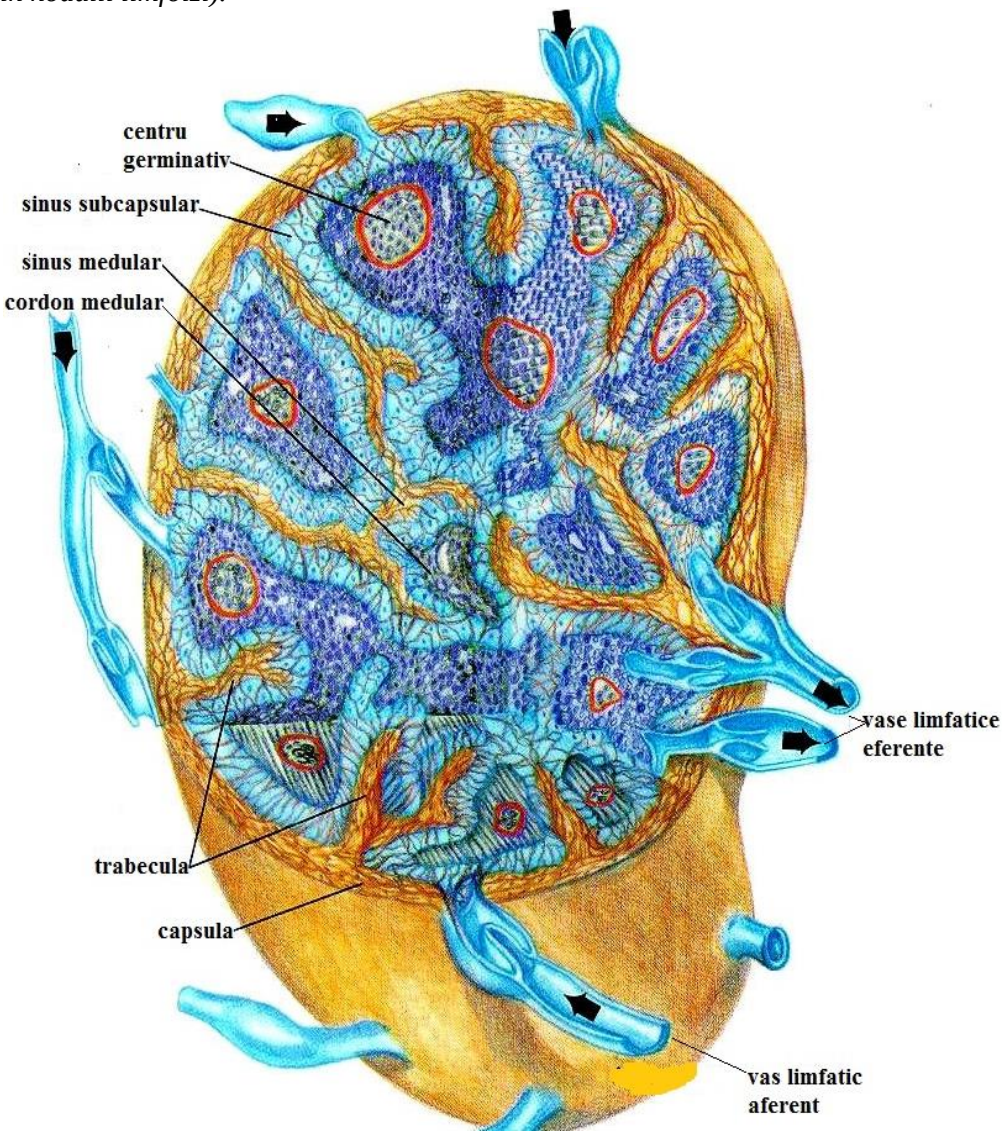



**Fig. 2.17 Organizarea limfonodului[28].**

Parenchimul limfonodului este constituit dintr-o ***reţea de fibre de reticulină*** cu rol de suport pentru limfocite, care determină formarea celor două regiuni: corticală și medulară.

*Zona corticală poate fi împărțită în corticala externă și internă sau paracorticală*[1,4] *(fig. 2.20).*

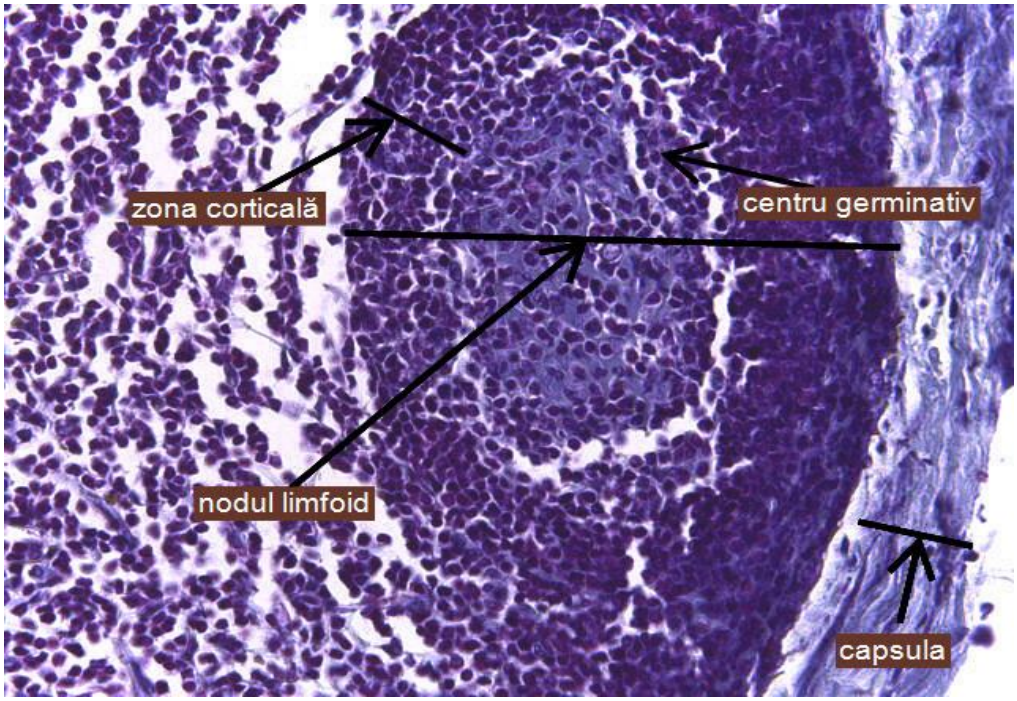



**Fig. 2. 18 Limfonod de capră. Capsula și zona corticală. Col HEA x400**

***Corticala limfonodurilor***

Corticala externă, situată imediat sub capsulă, este formată din următoarele componente:

**1.** ***zona marginală,*** reprezentată de o populație de celule dispusă difuz, formată predominant din limfocite T și celule reticulare; în această zonă sunt prezente CPA și macrofage;

**2**. ***noduli limfoizi sau limfonoduli*** *(foliculi limfoizi)*, cu sau fără centri germinativi, formați mai ales din limfocite B, în jurul cărora se află limfocite T dispuse difuz;

**3**. ***regiuni de țesut conjunctiv lax*** (cu ochiuri largi formate din fibre de reticulină), localizate imediat sub capsula numite sinusuri subcapsulare. Acestea sunt formate dintr-o rețea laxă de fibre de reticulină și din celule reticulare. Vasele limfatice aferente pătrund în limfonod prin această zonă. Limfa care conține antigene, CPA și limfocite circulă cu o viteză redusă prin spațiile largi ale sinusurilor subcapsulare[4,14].

**4. *sinusuri intermediare sau radiare,*** situate printre nodulii limfoizi. Acestea au o structură identică cu sinusurile subcapsulare cu care comunică prin spații asemănătoare celor din medulară. Corticala internă nu este net delimitată de corticala externă și este formată dintr-un număr redus de noduli limfoizi printre care se află numeroase limfocite $T^{4,5}$ (fig. 2.20).

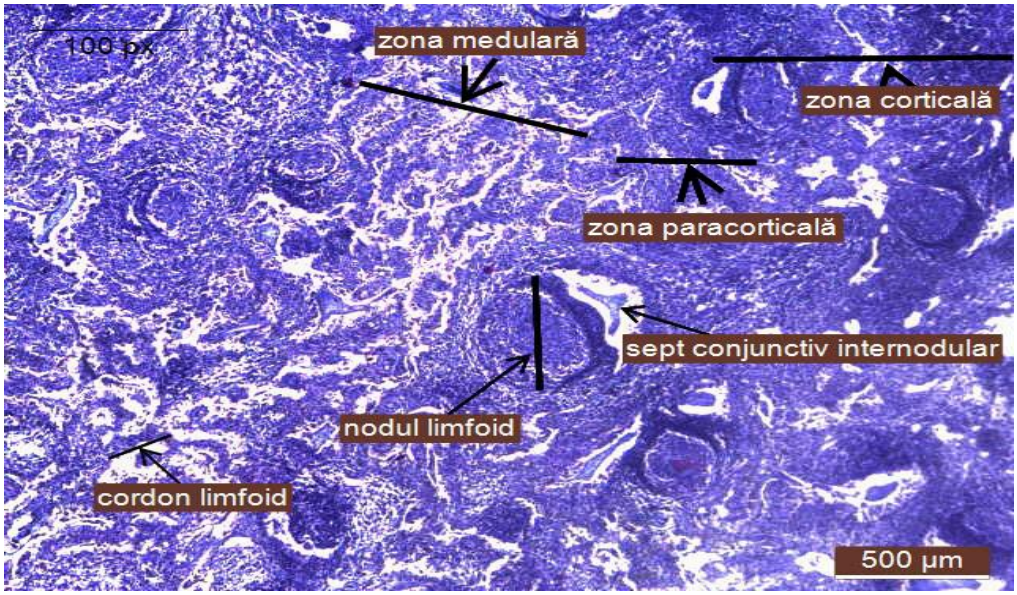



**Fig. 2.19 Structura limfonodului la capră. Col. Giemsa x100.**

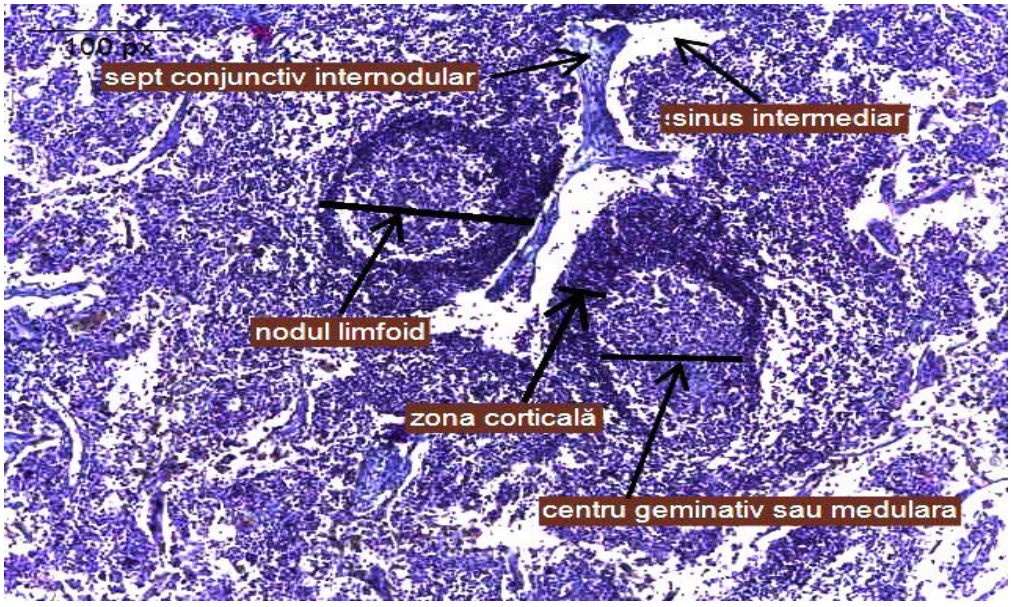



**Fig. 2. 20 Limfonod de capră. Zona corticală. Col. Giemsa x200.**

***Medulara limfonodului este formata din cordoane și sinusuri***.

*1.* ***Cordoanele medulare*** sunt formate din țesut limfoid dens, ramificate cu origine la nivelul corticalei interne. Conțin mai ales limfocite B, plasmocite și macrofage.

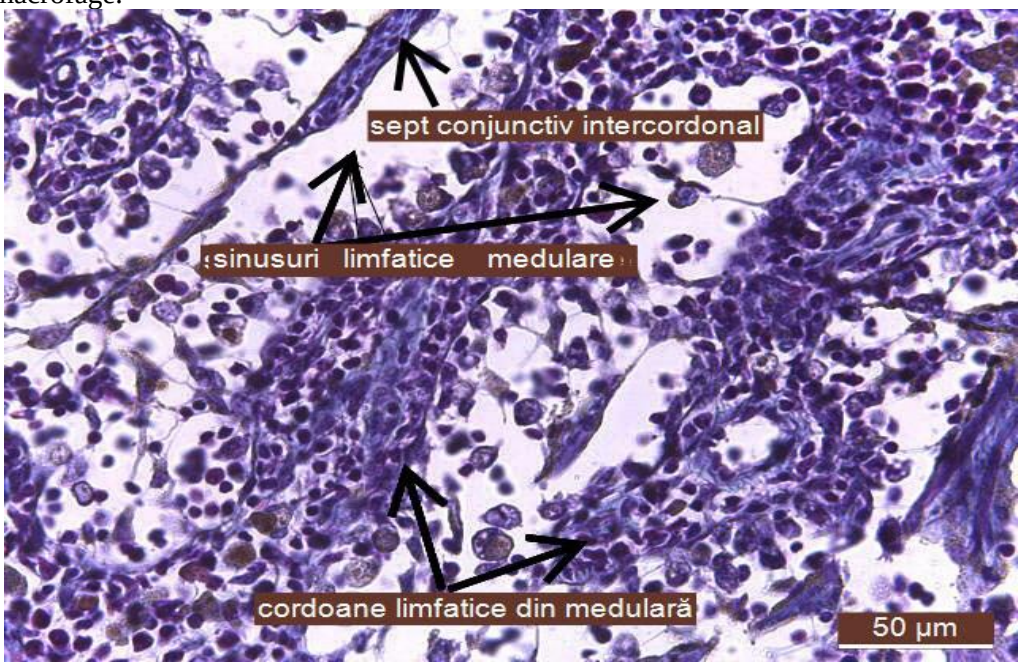



**Fig. 2.21 Limfonod de capră. Zona medulară. Col HEAx400**

***2. Sinusurile medulare*** *sunt spații dilatate*, unite prin fibre de reticulină și celule reticulare. Prin ele circulă limfa cu: limfocite, numeroase macrofage, uneori și granulocite dacă limfonodul drenează un focar infecțios. Aceste sinusuri se formează prin unirea sinusurilor intermediare la nivelul hilului și transportă limfa în vasele limfatice eferente ale limfonodului[15](fig. 2.21).

**Circulaţia limfatică**

***Vasele limfatice aferente****,* ramificate în afara limfonodului, pătrund prin capsulă în ***sinusul subcapsular*** sau marginal. De aici limfa trece în sinusurile ***intermediare din corticală***, prin reţeaua intercomunicantă de ***sinusuri medulare****,* care converg către hil și sunt drenate de ***vasul limfatic eferent***. Vasele limfatice aferente și eferente conțin ***valve*** care contribuie la fluxul unidirecțional al limfei. Mai multe vase limfatice eferente ale limfonodurilor se deschid ***în canalul toracic şi de aici în reţeaua vasculară sanguină[14] (fig. 2.22).***

***Vasele limfatice aferente*** conţin microorganisme, antigeni solubili, relativ puţine limfocite şi mai multe celule prezentatoare de antigeni (cu fragmente de microorganisme distruse parțial, antigene internalizate), migrate din ţesutul periferic.

*Toate sinusurile sunt căptuşite de macrofage şi celule endoteliale. Macrofagele sunt responsabile de fagocitoza antigenilor, pe care-i prezintă limfocitelor B, limfocitelor Th şi T citotoxice, ceea ce contribuie la iniţierea răspunsului imun.* Limfocitele B activate se transformă în limfoblaste sau *imunoblaste şi se multiplică în centrii germinativi*. O altă parte care nu se diferenţiază pentru sinteza Ig vor deveni limfocite cu memorie. Imunoblastele migrează în cordoanele medulare şi completează diferenţierea în plasmocite. Acestea secretă o cantitate mare de anticorpi sau imunoglobuline. Celulele cu memorie sunt limfocite mici care pot fi rezidente în zona corticală a foliculului limfoid sau pot trece în sânge, recirculând[1,4,9].

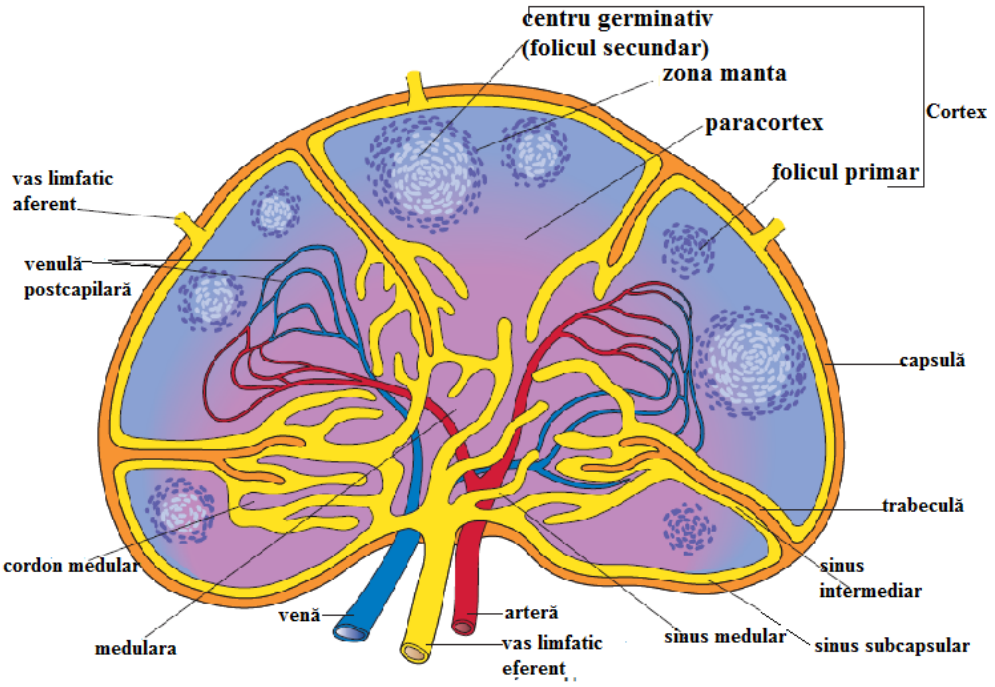



**Fig. 2.22 Circulaţia sanguină în limfonod[29].**

*În centri germinativi şi în zona corticală a nodulilor limfoizi sunt prezente celule dendritice foliculare cu rol de celule prezentatoare de antigeni, care reţin antigenii la suprafaţă pentru mai multe luni şi pot avea rol în menţinerea activităţii celulelor cu memorie, în stimularea răspunsului imun primar [10,14].*

LT din zona paracorticală pot fi $LT_H$ şi LTc/s. Acestea circulă prin sângele arterial şi migrează prin venulele postcapilare cu epiteliu cubic, în zona paracorticală. *Prin activare LT se diferenţiază în limfoblaste, ulterior se produce expansiunea clonală a LT activate.*

***În zona paracorticală sunt prezente CPA, celule dendritice interdigitate***. Acestea au numeroase procese citoplasmatice, care formează o reţea în zonă şi vin în contact direct cu LT circulante.

*Limfa eferentă, care părăseşte limfonodul, conţine un număr mare de limfocite T, LB, plasmocite şi Ig.* Poate conține și particule mici sau antigeni solubili. Limfa drenată din organism ajunge în sânge. Limfocitele, care părăsesc limfonodurile prin vasele limfatice eferente ajung în final în circulația sanguină. *Din vasele sanguine limfocitele pătrund în țesuturi apoi sunt transportate prin vasele limfatice la un alt limfonod, sau la același (proces numit homining) prin traversarea unor venule cu endoteliu înalt (HEV) prezente în limfonoduri*[4,12] (fig.2.23). Venulele postcapilare din paracorticală au o structură deosebită, care facilitează trecerea LT din circulaţia sanguină în limfonod. Limfocitele prezintă molecule specifice, L-selectina, care recunosc liganzi bogați în zaharide prezenți pe suprafața celulelor endoteliale. Limfocitele aderă la suprafața internă a peretelui venos, îl străbat și pătrund în parenchimul limfonodului[6,9].

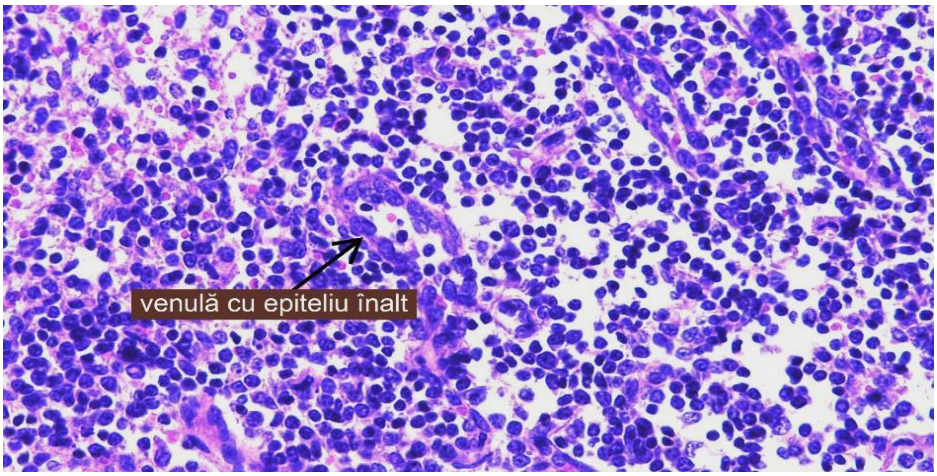



**Fig. 2.23 . Venulă postcapilară(a); macrofage în sinusul subcapsular.Limfonod de porc. Col. Giemsa; x400.**

Prezența venulelor cu endoteliu înalt a fost semnalată și la alte organe limfoide: apendice, amigdale și plăcile Peyer, dar sunt absente în splină.

***Funcţiile limfonodurilor***

Limfonodurile sunt ***componente importante ale mecanismului de apărare antiinfecțioasă.*** Aceștia sunt distribuiți prin organism, în lungul vaselor limfatice. *Funcția lor majoră este de filtrare a limfei și de fagocitoză a bacteriilor, substanțelor străine din limfă, prevenind trecerea lor în circulația generală*[14].

Rețeaua de fibre de reticulină din interiorul fiecărui limfonod prezintă macrofage libere sau fixe care recunosc și distrug antigenii. Astfel, limfa este filtrată, limfonodul participă la localizarea antigenilor și previne răspândirea infecției în circulația generală și în alte organe.

***Limfonodurile produc, stochează și recirculă LB și LT.*** *Aici limfocitele pot prolifera iar LB se pot transforma în plasmocite. Ca rezultat limfa care părăsește*

*limfonodul poate conține o cantitate crescută de anticorpi, care sunt apoi distribuiți în organism*[4,10]. Limfonodurile sunt locuri pentru recunoașterea antigenilor și de activare antigenică a LB care dau naștere plasmocitelor și LB cu memorie. Toată limfa din corp ajunge în sânge și limfocitele care părăsesc limfonodurile prin vasele limfatice eferente de asemenea ajung în circulația sanguină[7].

*Arteriolele care irigă limfonodurile se ramifică în capilare în regiunile corticală și paracorticală și oferă limfocitelor o cale de intrare în limfonoduri. Multe dintre limfocite intră în limfonoduri prin venele postcapilare localizate în cortex*. Aici venulele postcapilare sunt căptușite de celule endoteliale cuboidale care conțin receptori specializați pentru limfocitele *circulante (homing). Acestea recunosc receptorii de la suprafața celulelor endoteliale și părăsesc circulația sanguină intrând în limfonod. Ambele tipuri de LB și LT părăsesc circulația sanguină prin venulele endoteliale înalte* [1,24,15].

### 2.8.2 Splina

Splina este cel mai mare organ limfoid din organism și singurul situat pe traiectul circulației sanguine.

Este acoperită *de **o capsulă***, formată din ţesut conjunctiv dens, din care se desprind ***trabecule incomplete*** care împart parenchimul în compartimente parțial delimitate. De la nivelul hilului, situat pe fața mediană a splinei, se desprind trabecule mari care însoțesc arterele și nervii care pătrund în pulpa splenică și vene care transportă sângele înapoi în circulația generală. Vasele limfatice formate în pulpa splenică ajung la nivelul hilului tot prin trabecule[1,8].

Splina este formată dintr-o rețea de fibre de reticulină, cu celule reticulare în ochiurile acesteia, care suspendă numeroase limfocite, alte celule sanguine, macrofage și CPA. Parenchimul splenic este format din ***pulpa albă (70%) şi pulpa roşie (30%). Pulpa albă este structurată din noduli limfoizi și tecile limfoide periarteriale. Pulpa roșie este formată din cordoanele splenice (cordoanele lui Billroth) și sinusoidele sanguine .***

***Vascularizația splinei***. Sângele pătrunde în splină prin ***artera splenică***. Aceasta se ramifică şi intră în trabecule, urmează traiectul acestora, numite ***artere trabeculare*** cu diametru diferit, apoi trec în parenchim (fig. 2.24). Aici sunt acoperite de limfocite ***T formând teaca limfoidă periarterială*** (PALS), care intră în structura pulpei albe. Aceste artere sunt numite ***artere centrale sau ale pulpei albe***. Ele continuă să străbată parenchimul. PALS primesc numeroase limfocite, predominant B, care formează nodulii limfoizi. Artera se transformă în arteriolă care este situată excentric însa continuă să fie numită ***artera centrală***. Pe traiectul ei în pulpa albă artera se ramifică în numeroase ***ramuri radiale***, care irigă țesutul limfoid înconjurător[6,15].

***In jurul foliculilor limfoizi se află numeroase sinusuri sanguine și țesut limfoid difuz care formează zona marginală*** (fig. 2.25). In această zonă predomină macrofagele active în timp ce limfocitele se găsesc în număr mic. In zona marginală se află numeroase antigene sanguine care joaca un rol important în activitatea

imunologica a splinei[8] (fig. 2.26). După ce părăsește pulpa albă teaca de limfocite se reduce progresiv iar ***arteriola centrală se ramifică dând naștere arteriolelor penicilate***, drepte, cu diametru exterior de aproximativ 24µm. Aproape de capătul terminal unele dintre arteriolele penicilate sunt înconjurate de o teacă groasă de celele reticulare, macrofage și limfocite[1,4,8].

Cordoanele splenice Billroth sunt formate dintr-o rețea de ***celule reticulare susținute de fibre de reticulină.*** Celulele care sunt susținute de această rețea sunt limfocitele T și B, macrofage, plasmocite și numeroase celule sanguine (eritrocite, granulocite, plachete). *Printre cordoanele splenice se află sinusuri venoase largi, neregulate[2,10].*

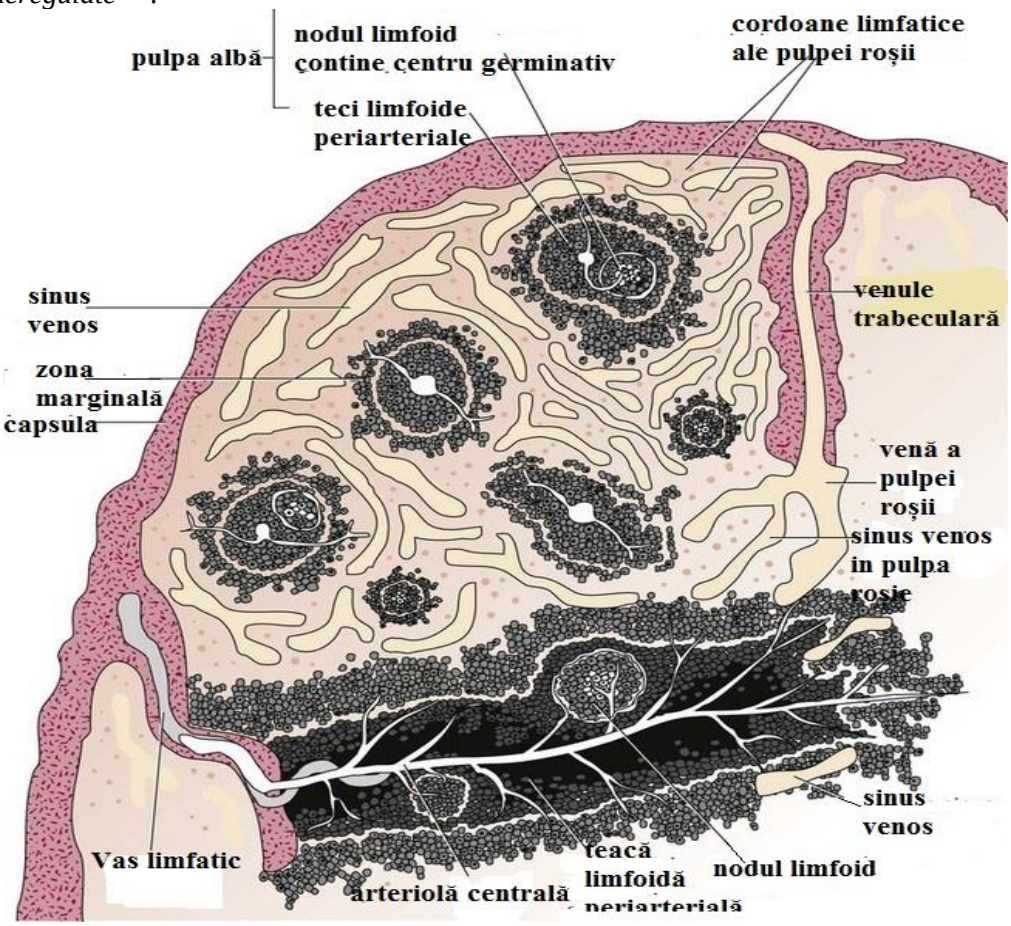



**Fig. 2.24 Organizarea splinei[30].**

*Sinusurile venoase sunt căptușite de celule endoteliale alungite, membrană bazală incompletă, inconjurate de fibre de reticulină, orientate predominant transversal. Spațiile dintre celulele endoteliale de 2-3µm, uneori mai mici, permit doar celulelor flexibile să pătrundă din cordoanele pulpei roșii în lumenul sinusurilor venoase[8,10].*

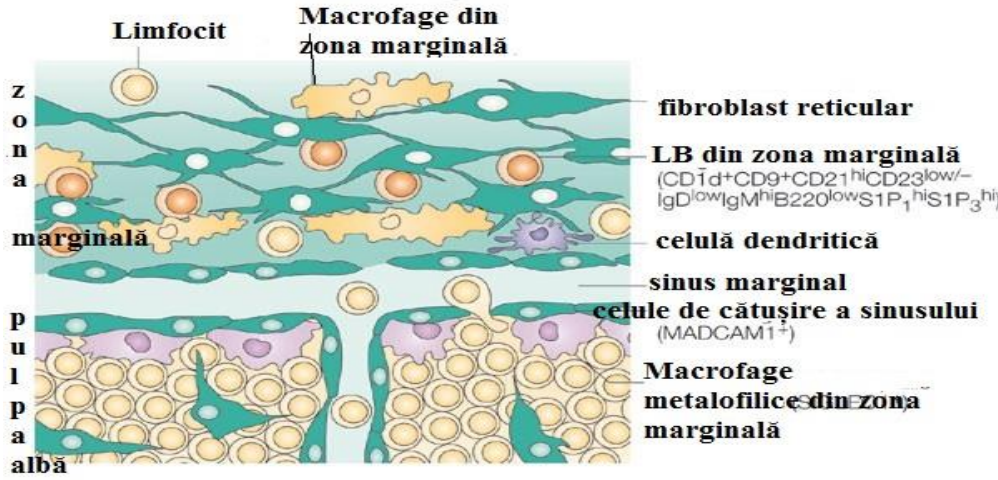



**Fig. 2.25 Zona marginală[31].**

***Circulația sanguină splenică este incomplet elucidată***. Unii cercetători consideră că vasele capilare comunică direct cu sinusurile splenice formând o *circulație închisă*, astfel sângele rămâne totdeauna în sistemul vascular. Alți cercatători susțin că arterele penicilate se deschid în cordoanele splenice și sângele străbate spațiile intercelulare înainte de a ajunge la *sinusurile splenice (circulație deschisă).* Sinusurile splenice se unesc, pătrund în trabecule și dau naștere venelor trabeculare. Prin confluența acestoara se formează vena splenică care se desprinde de la nivelul hilului splenic. Venele trabeculare au pereți subțiri, sunt lipsite de fibre musculare și pot fi considerate canale endoteliale care străbat țesutul conjunctiv al trabeculelor[8,10].

***Splina este un organ limfoid mare și datorită poziției ocupate pe traiectul circulației sanguine, are capacitatea de a filtra antigenele, care sunt fagocitate și induc declanșarea unui răspuns imun***. Pulpa albă este o componentă imună a splinei, formată mai ales din țesut limfoid (fig. 2.27: 2.28). Limfocitele care înconjoară arteriola centrală a pulpei albe sunt în primul rând LT în timp ce nodulii limfoizi sunt formați din LB[8] (fig. 2.29). Celulele prezentatoare de antigeni și macrofagele sunt rezidente în pulpa albă. Aceste celule detectează bacteriile, antigenii și inițiază un răspuns imun. Ca rezultat LT și LB interacționează, devin active, proliferează și realizează răspunsul imun[9,15]. Macrofagele fagocitează inclusiv particule inerte.

Splina este considerată *cimitirul elementelor roşii*. Hematiile au o durată medie de viață de 120 zile, după care sunt distruse mai ales la nivelul splinei (o parte și la nivelul măduvei osoase). Hematiile îmbătrânite pierd flexibilitatea celulară și acidul sialic de al nivelul membranei și sunt fagocitate de macrofage. Hemoglobina este degradată în globină și hem[9]. Globina este hidrolizată până la aminoacizi care sunt reutilizați în sinteza proteică. ***Fierul este separat de hem și transportat de transferină prin sânge până la măduva osoasă***, unde este reutilizat în cadrul eritropoiezei. Hemul este metabolizat în bilirubină, excretată prin bila de către hepatocite[1,8].

Se pare că splina îndepărtează din circulația sanguină și plachetele sanguine îmbătrânite.

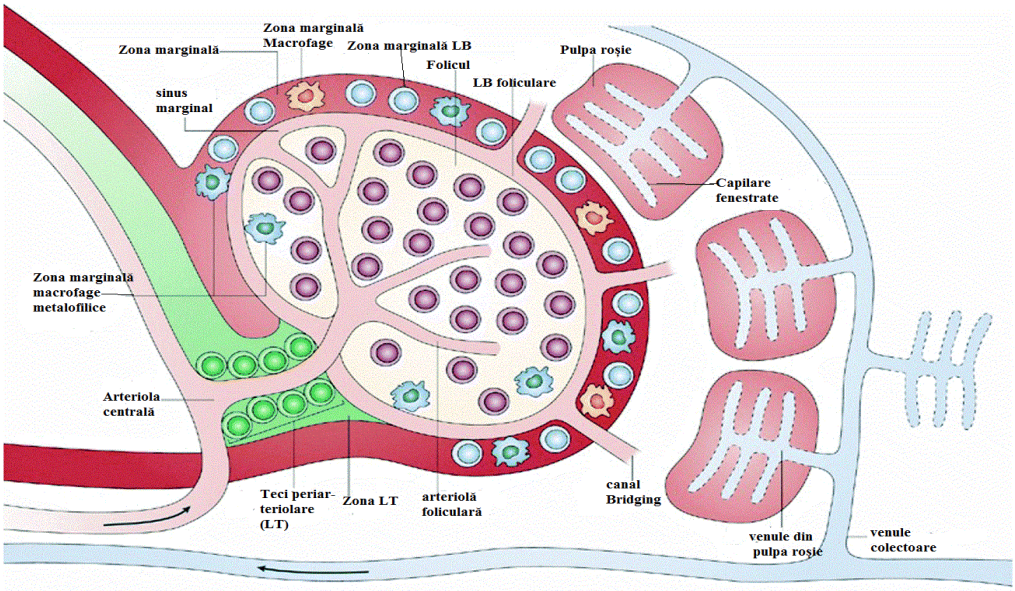



**Fig. 2.26 Circulația sanguină în splină**[32]

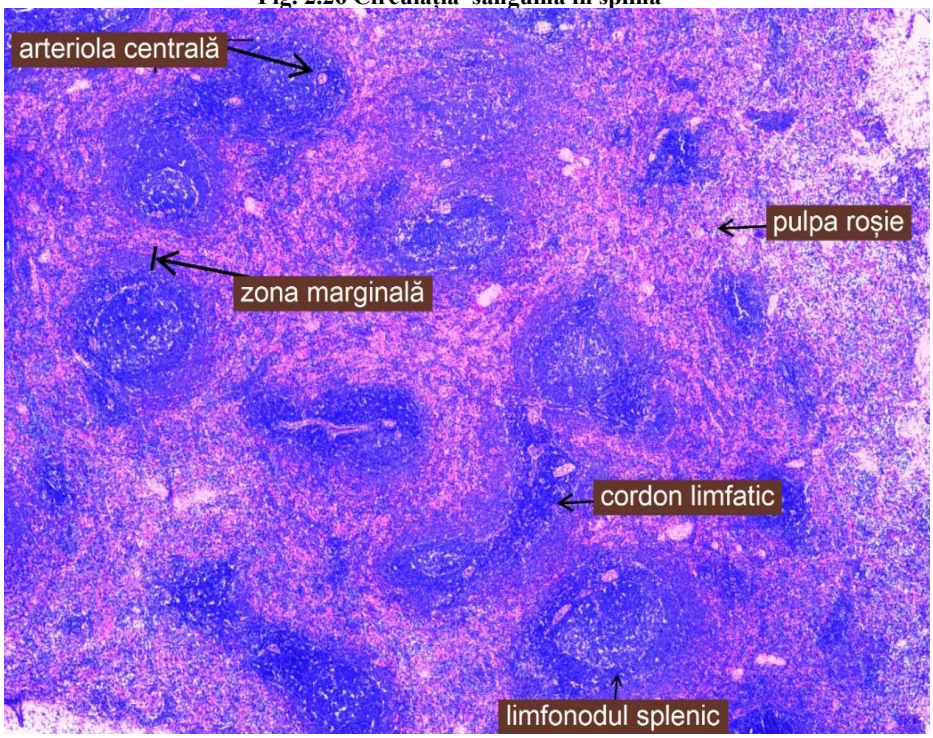



**Fig.2.27 Pulpa roșie și albă a splinei. Splină de porc. Col Giemsa x 40.**

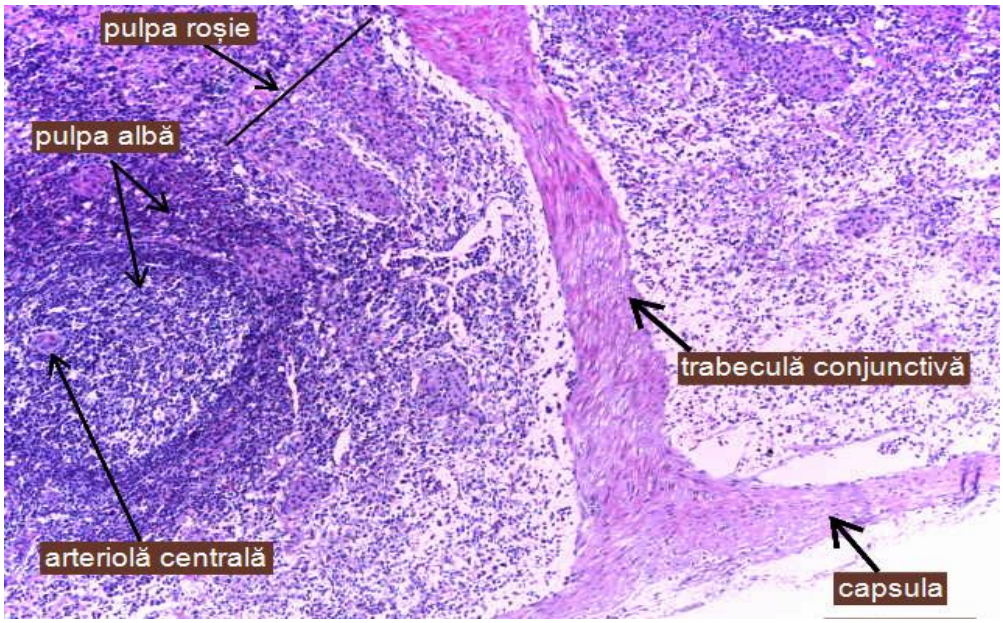



**Fig. 2.28 Nodul limfoid splenic. Splină de tăuraș. Col Giemsa x400**

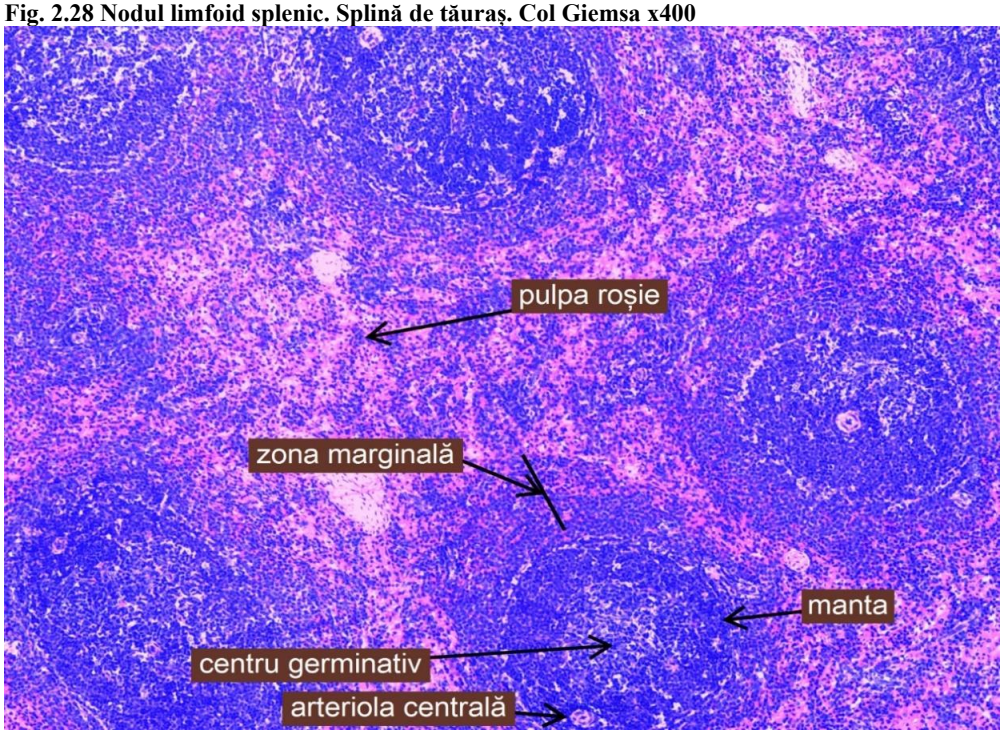



**Fig. 2.29 Structura histologică a splinei. Splină de porc. Col Giemsa x100**

În timpul vieții fetale, splina are rol de organ hemapoetic, producând granulocite și eritrocite. Hematopoeza din splină încetează după naștere.

Splina reprezintă de asemenea un rezervor de sânge. Deoarece este o microstructură cu aspect spongios, mult sânge poate fi stocat în interiorul acesteia. În funcție de necesitate (la efort intens), sângele stocat este returnat de la splină în circulația generală (dar contracția splinei este dureroasă uneori).

### 2.8.3 Ţesutul limfoid asociat mucoaselor şi pielii

Este constituit din ***totalitatea limfocitelor, plasmocitelor şi CPA, dispuse difuz în lamina propria a mucoaselor digestive, respiratorii, conjunctivale, genitale, urinare şi în dermul pielii sau sub forma unor agregate încapsulate.*** Acestea apar datorită invaziilor bacteriene, deoarece lumenul lor comunică direct cu mediul exterior[11].

Ţesutul limfoid asociat mucoaselor se formează în timpul vieţii fetale, dar centrii germinativi se dezvoltă după naştere, în urma contactului cu antigenii. Se dezvoltă progresiv până la pubertate şi scade progresiv la adulţi. Majoritatea limfocitelor sunt LB, LT tipul $CD4^+$ (helper). Aceste aglomerări de celule formează structuri bine delimitate ca amigdalele, plăcile Peyer, apendice[6,9]. Epiteliul care acoperă agregatele limfoide de la nivelul plăcilor Peyer, este specializat în recunoaşterea antigenilor, pe care-i fagocitează, numite ***celule M*** (fig.2.30, 2.31, 2.32). Spre deosebire de celulele epiteliale intestinale, celulele M nu prezintă microvili. Acestea recunosc şi preiau activ antigenii din lumenul intestinal şi-i transportă către ţesutul conjunctiv unde sunt CPA şi limfocite B. LB activate se vor transforma în plasmocite, care sintetizează în special Ig A[9,11]. Piesa secretorie a acesteia rezistă la enzimele proteolitice şi protejează epiteliul mucoaselor de antigeni. Plasmocitele sintetizează de asemenea Ig G, Ig M şi Ig E dar într-o proporţie mai mică. Un număr apreciabil de limfocite sunt prezente şi la baza celulelor epiteliale şi printre acestea, fiind numite teliolimfocite. Predomină LT dintre care majoritatea sunt LTs/c şi restul NK

*Limfocitele ţesutului limfoid asociat mucoaselor prezintă molecule la suprafaţă, care se ataşează de adezine, situate pe celulele endoteliale înalte ale venulelor postcapilare, pe care le traversează*.

***Amigdalele sau tonsilele sunt agregate de limfonoduli necapsulaţi***, supraetajaţi. Sunt localizate în grosimea mucoasei segmentului iniţial al tractului digestiv, subiacent epiteliului. In funcţie de localizare amigdalele de la nivelul cavităţii orale sunt denumite linguale, faringiene şi tubare, formând inelul lui Waldeyer[1,13].

***Amigdala palatină***. Suprafaţa luminală este acoperită de epiteliu pavimentos stratificat, care se înfundă în 10-20 invaginaţii, formând cripte tonsilare terminate orb, în lumenul cărora se acumulează celule epiteliale descuamate, limfocite, unele moarte şi bacterii. In amigdalită criptele au aspectul unor pete purulente[13] (fig. 2.33). Criptele sunt căptuşite de epiteliu simplu, implicat în recunoaşterea şi fagocitarea antigenilor. ***Răspunsul imun este iniţiat în manieră similară cu cel de la nivelul plăcilor Peyer. Antigenii induc formarea centrilor germinativi în limfonoduli***.

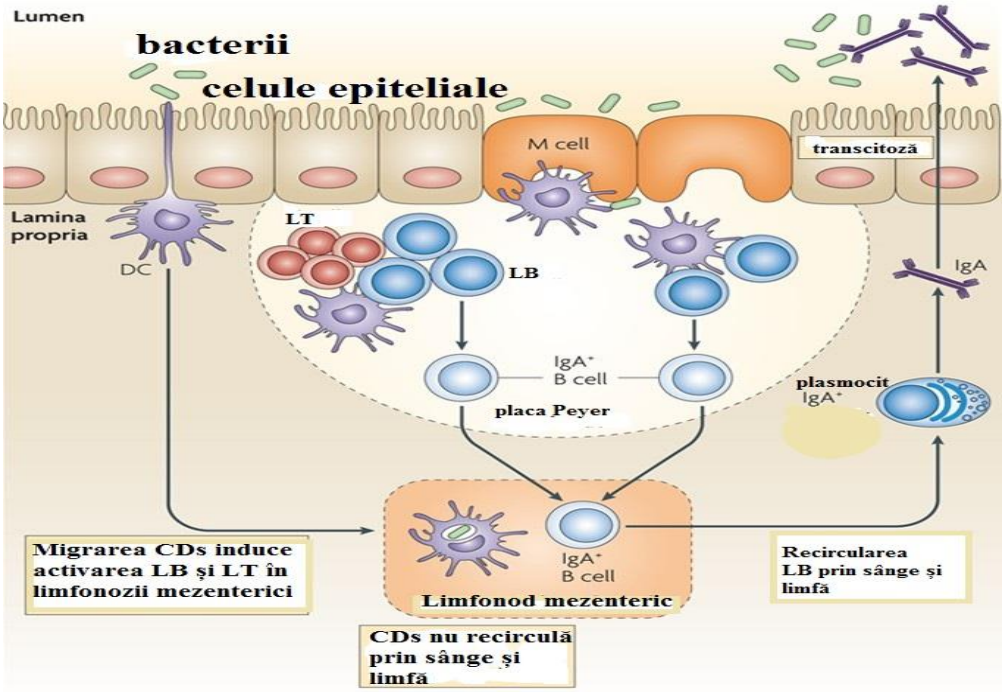



**Fig.. 2.30 Preluarea și prezentarea antigenilor la nivelul plăcii Payer[33].**

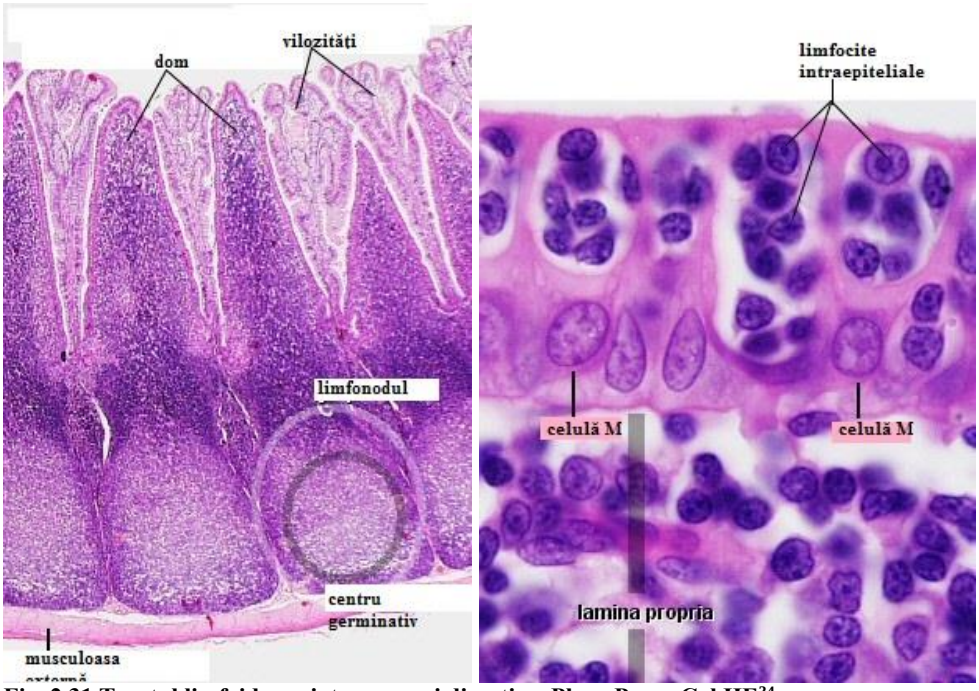



**Fig. 2.31 Țesutul limfoid asociat mucoasei digestive. Placa Peyer Col HE[34].**

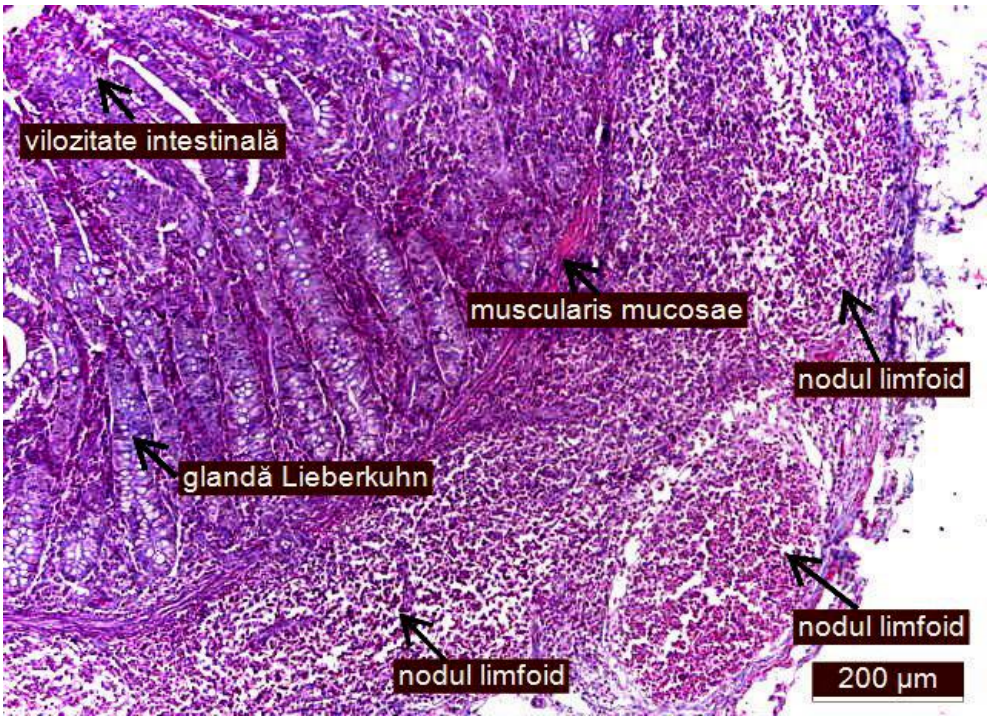



**Fig.2.32 Placa Payer. Jejun de porc. Col HE x100**

În centrul germinativ limfocitele B activate se diferenţiază în limfobalste şi migrează prin vasele limfatice eferente în limfonodurile din lanţul cervical. Trec în canalul limfatic toracic, apoi în circulaţia sanguină şi de aici în ţesutul limfoid asociat mucoaselor. Țesutul limfoid este separat de structurile subiacente printr-o bandă de ţesut conjunctiv dens care formează capsula amigdalei. Aceasta are un rol important în evitarea diseminării infecţiilor amigdaliene. Amigdala faringiană, este situată postero-superior faringelui, fiind acoperită de un epiteliu pseudostratificat ciliat. Nu prezintă cripte şi are o capsulă foarte subţire[1,12].

***Amigdale linguale*** sunt mai mici si mai numeroase decât cea palatină şi faringiană. Sunt localizate la baza limbii, fiind acoperite de epiteliu pavimentos stratificat şi prezintă o criptă unică.

Agregatele limfoide ale tractusului respirator sunt similare celor din intestin [11,12] (fig. 3.34).

În colon aglomerările limfoide sunt difuze, dispuse printre glande. Epiteliul de căptuşire a mucoasei este similar cu cel de la nivelul plăcilor Peyer şi conţine celulele M şi limfocite intraepiteliale.

Limfonodurile mezenterice sunt locuri de întâlnire a limfocitelor din plăcile Peyer din lamina propria a intestinului cu limfocitele recirculante, care intră în limfonoduri prin fluxul sanguin.

Apendicele este o structură limfoidă similară cu plăcile Peyer, în care predomină LB.

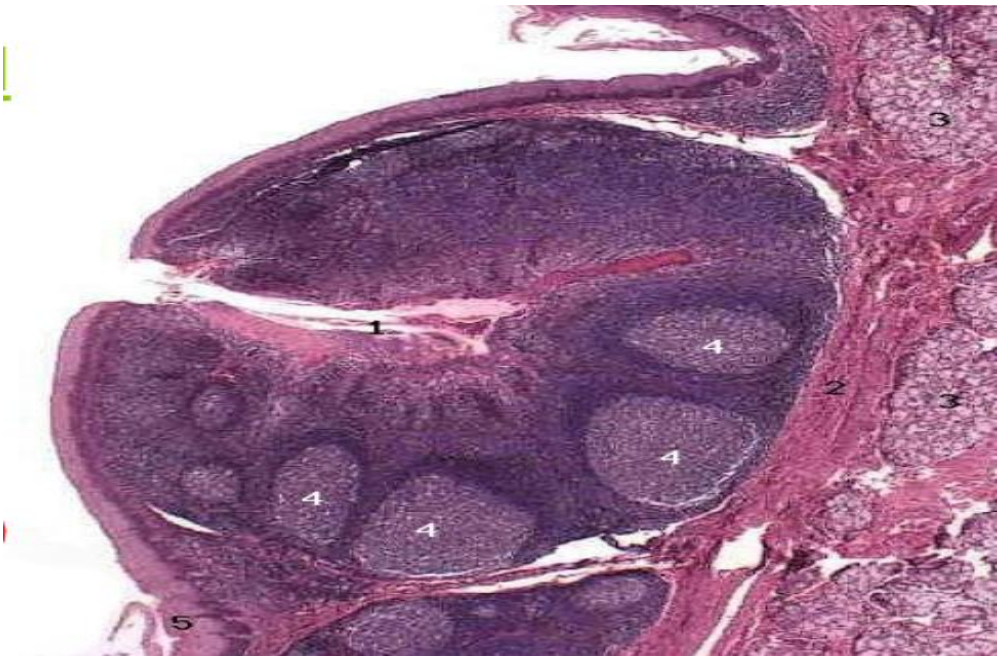



**Fig. 2.33 Tonsile linguale. 1. Cripta; 2. Lamina propria; 3. Glande formate din acini micști; 4 noduli limfoizi**[35]

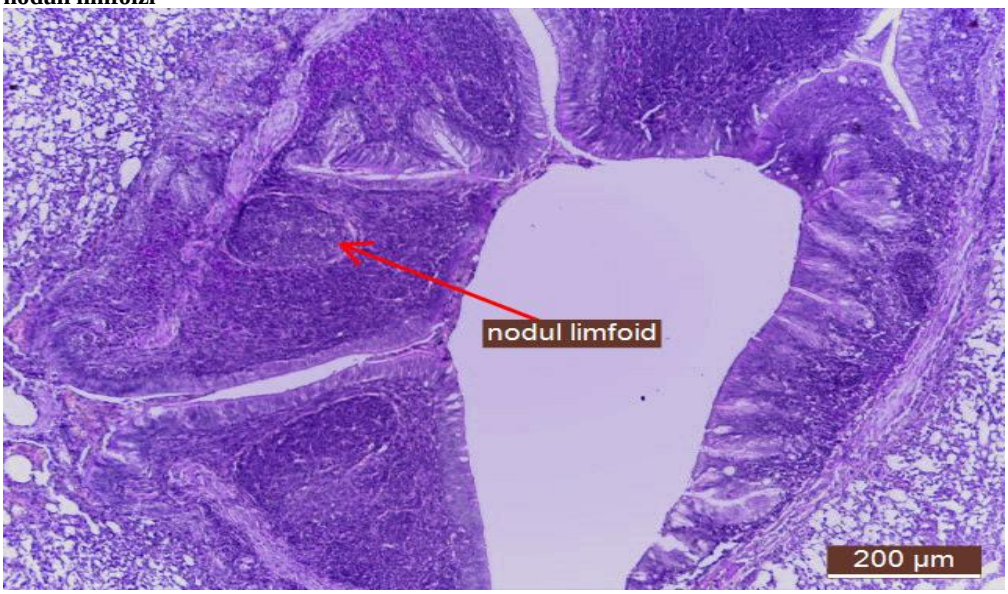



**Fig. 2.34 Țesutul limfoid asociat bronhiilor. Pulmon de pui broiler Ross 308 (de 30 de zile). Col Giemsa x100**

## BIBLIOGRAFIE


**1.Bacha J. William, Bacha M. Linda- 2003** – *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*. Ed. Roca LTDA

**2.Caceci Th. -2015**. Electronic textbooks. Doctor C's On Line Histology. http://www.doctorc.net/

**3.Carp-Cărare M., Timofte Dorina- 2002-** *Imunologie şi imunopatologie*, Ed. Venus Eurell JA, Frappier BL. Blackwell -2006. Dellmann's Textbook of Veterinary Histology, 6th ed, Ames, Iowa, USA.;

**4.Eurell JA, Frappier BL,** 2006, Dellmann's Textbook of Veterinary Histology, 6th ed, Blackwell, Ames, Iowa, USA.

**5**.***Hoffbrand, V.; Moss, Paul A. H. -2016***. *Hoffbrand's essential haematology,7th ed. West Sussex: Wiley Blackwell.*.

**6.Junqueira L, J. Carneiro- 2008**. Basic Histology. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

***7*.*Katakai, T; T. Hara; H. Gonda; M. Sugai; A. Shimizu. -2004***. A novel reticular stromal structure in lymph node cortex: an immuno-platform for interactions among dendritic cells, T cells and B cells. *International Immunology.16(8):* 2008-07-11.

**8.Mebius R.E, Georg Kraal. -2005**. Structure and function of the spleen. Nature reviews. Immunology 5(8):606-16

**9.Mihăescu Gr. -2001**. Imunologie si imunochimie. Editura Universitatii Bucuresti.

**10**.**Samuelson**, **DA,** 2007. Textbook of veterinary histology St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier

**11.Solcan Carmen, Cotea C., Bradatan G, 2002**. Tesutul limfoid asociat mucoasei digestive la raţă, Lucr. St.U.S.A.M.V. Iasi, Medicina Veterinara, 45, 72-76

**12.Solcan Carmen, 1998**. *Cercetări morfologice asupra ţesutului limfoid asociat mucoaselor la găină (Gallus domestica)* Teză de doctorat, FMV Iaşi.

**13. Stevens A, Lowe JS- 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier.

**14 Willard-Mack, CL,** 2006. *Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes*, Toxicologic Pathology, 34, 5, 409-424

**15.Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.

**16**. **Zarnea G.**-1990. Tratat de microbiologie generală.Vol 4 Imunobiologie. Ed.Academiei Române, Bucureşti 1990

17.http https://www.huidtherapie.com/single-post/2015/09/07/De-huid-in-relatie-tot-de-darmen

19https://www.slideshare.net/innocentkingsleyasogwa/immunity-and-immune-system-by-asogwainnocentkingsley1

20. http://slideplayer.fr/slide/9488571/

21. https://ro.pinterest.com/cienciasbolgar/inmunolog%C3%ADa/

22. https://opentextbc.ca/biology/chapter/23-2-adaptive-immune-response/

23.http://clinicalgate.com/cells-tissues-and-organs-of-the-immune-system/

24. http://what-when-how.com/acp-medicine/organs-and-cells-of-the-immune-system-part-1/â

25. https://www.studyblue.com/notes/note/n/b03-01-lymphatics/deck/2197553

26.http://hematologyoutlines.com/atlas_topics/151.html

27. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012800178300004X

28.http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/histolog/classes_stud/en/stomat/ptn/1/13%20Immune%20and%20hemopoietic%20organs.htm

29. http://comision62014.blogspot.ro/

30. http://clinicalgate.com/hematopoiesis-2/

31.https://www.researchgate.net/publication/7690381_Structure_and_function_of_the_spleen_Nat_Rev_Immunol_5606-616/figures?lo=1

32. http://immunesystemimmunity.blogspot.ro/2011/11/spleen.html

33. https://www.studyblue.com/notes/note/n/chapter-1/deck/7357394

34. http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/Lymphoid2/lymph2.htm

35. http://histologie.lf3.cuni.cz/Atlas0/fotka_en.php?fotka=6

36.http://www.thepoultrysite.com/articles/3620/how-do-poultry-adaptive-immune-systems-protect-birds-from-harm

37. https://www.slideshare.net/cristinadraghita/curs-11histolimfopoiezalysistlytimus

# 3. SISTEMUL CIRCULATOR

` Are două componente funcţionale: ***sistemul vascular al sângelui şi sistemul limfatic.*** Sistemul vascular al sângelui este format din ***cord, artere mari, arteriole, capilare, venule și vene[4].***

***Cordul***, organ cu rol de pompă, asigură circulația sângelui.

***Arterele sunt vase eferente, al căror calibru se reduce pe măsură ce acestea se ramifică***. Rolul lor este de a transporta sânge oxigenat și bogat în substanțe nutritive[5]. Capilarele, cele mai mici vase din organism, realizează o rețea complexă, fiind implicate în schimburile de substanțe între sânge și țesuturi. Venele sunt formate prin convergența capilarelor ***în venule postcapilare care cresc progresiv pe măsură ce acestea se apropie de inimă***[6,17] (fig.3.1).

Sistemul vascular limfatic începe de la nivelul capilarelor limfatice, închise la un capăt, care se anastomozează și dau naștere unor vase a căror calibru crește progresiv: conținutul lor este eliberat în venele mari postcardiace[7,15].

***Funcția sistemului limfatic este de a reintroduce în circulația sanguină lichidul din spațiile tisulare. Sistemul limfatic nu are mecanism de pompare intrinsecă[12]***.

## 3.1 Structura sistemului circulator

Sistemul circulator are o strucură de bază comună:

-este căptuşit de un strat de celule pavimentoase simple, numite celule endoteliale, legate de *lamina bazală* prin hemidesmozomi și un țesut conjunctiv delicat; acestea formează ***intima*** şi ocupă 5% din peretele vaselor[17];

-stratul intermediar, muscular, formează *tunica* ***medie***. Arterele, prezintă o lamină elastică internă între intimă și medie. Aceasta este formată din elastină care delimitează mici orificii, ce permit difuziunea substanțelor nutritive necesare hrănirii celulelor situate în profunzimea peretelui vascular[5,9]. *Decesul este urmat de dispariția presiunii sanguine, a contracției peretelui vascular și de apariția intimei cu aspect ondulat[7] (fig. 3. 2).*

**- *adventiţia***, stratul extern, *este* formată din ţesut conjunctiv. Aceasta prezintă arteriole mici numite ***vassa vasorum*** (vasul vasului), care furnizează substanţele nutritive ţesutului din adventiţie, dar se pot extinde şi în media vaselor mari. Intima şi media sunt hrănite prin difuziunea nutrienţilor din sângele circulant din lumenul vaselor.

***Arterele prezintă lamina elastică externă situată între medie și adventiție***.

Organizarea și proporția acestor structuri în sistemul circulator este detrminată de factori mecanici (în special de presiune) și metabolici. Aceste țesuturi sunt dispuse într-o proporție variabilă în peretele tuturor vaselor; excepție fac venulele postcapilare și capilarele, care au peretele format doar din endoteliu vascular, lamina bazală și pericite[3,7].

### 3.1.1 Endoteliul vascular

Este un epiteliu special, cu numeroase funcții:

**1**. funcție de ***barieră semipermeabilă selectivă***

-permeabilă, prin difuziune simplă, pentru molecule hidrofobe mici ($O_2$ , $CO_2$);

-nu permite difuzia pasivă a moleculelor hidrofobe (glucoză, aminoacizi);

-calea de pătrundere endotelială este transcelulară prin:

-endocitoză

-endocitoză mediată de receptori;

-calea paracelulară (transcitoză) și

-prin fenestrații[7,]

**2**. De ***menținere a barierei nontrombogene*** prin:

-producerea de anticoagulante (trombomodulină)

-sinteza unor substanțe antitrombogene care previn agregarea plachetară;

-mențin endoteliu intact, evitând aderarea plachetelor;

- în cazul injuriilor endoteliale eliberează agenți protrombogenici (factorul Willebrand)

**3**. ***Modulează circulația sângelui și reglează rezistența locală vasculară[16]*;**

-secretă substanțe vasoconstrictoare (endotelină, enzime care convertesc angiotensina)

-secretă substanțe substanțe vasodilatatoare (NO).

**4**. ***Reglează și modulează răspunsul imun***;

-secretă interleukine;

-exprimă molecule de adeziune care interacționează cu limfocitele.

**5**. ***Sintetizează factori de creștere și inhibare[13]***

-factorul de stimulare a coloniilor hematopoietice;

-factorul de creştere al fibroblastelor, factorul de creştere de origine plachetară,

-factorii de creștere a endoteliului vascular (VEGF) care sunt implicați în creșterea vaselor în perioada embrionară, iar la adult în menținerea structurii fiziologice a acestora dar și în condiții patologice.

**6**. ***Modifică lipoproteinele[7,17]***;

-produc lipoliza lipoproteinelor, prin enzime situate pe suprafața celulelor endoteliale, care constă în eliberarea trigliceridelor și colesterolului (necesare sintezei hormonilor stroizi dar și în menținerea structurii membranelor).

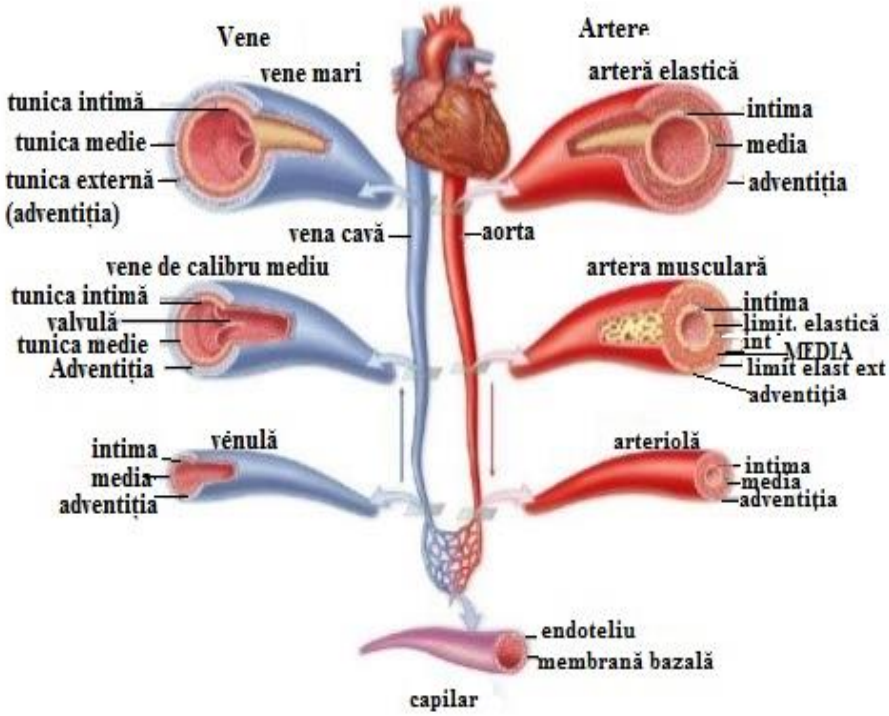



**Fig. 3.1 Organizarea sistemului circulator[18].**

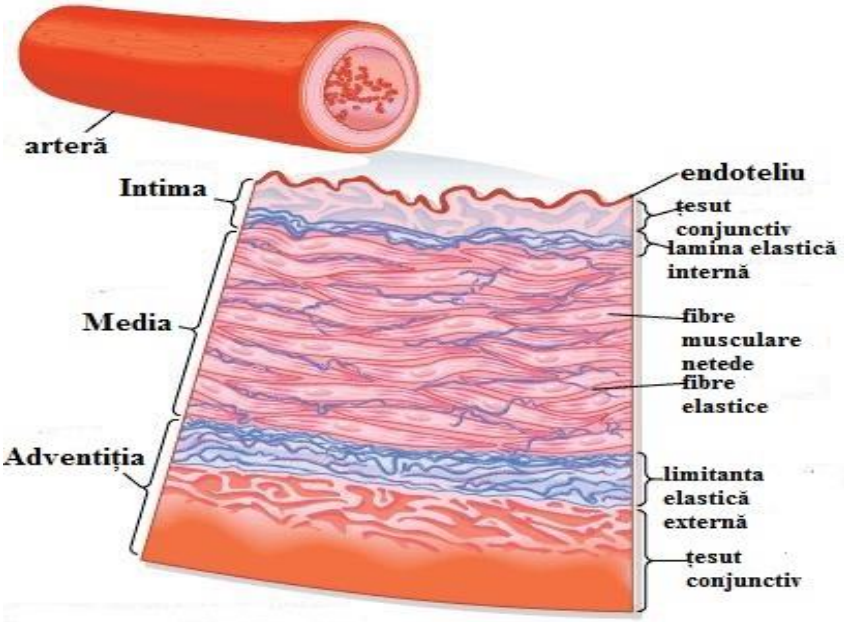



**Fig. 3.2 Organizarea arterei de tip muscular[18].**

7.***Celule endoteliale sintetizează: colagenul şi proteoglicanii pentru structurarea și menținerea membranei bazale***[15].

*Țesutul muscular neted vascular* este prezent în peretele tuturor vaselor, excepție fac doar capilarele și venulele pericitare. Fibrele musculare netede sunt dispuse elicoidal în tunica medie a vaselor sanguine. Fiecare fibră este delimitată de o lamină bazală și de o cantitate variabilă de țesut conjunctiv pe care o secretă. La nivelul arteriolelor și a arterelor mici fibrele musculare netede sunt unite prin joncțiuni de comunicare (GAP)[7,15,17].

*Țesutul conjunctiv* variază în funcție de necesitățile locale ale vasului. Fibrele de colagen de tip I, III și IV intră în structura membranei bazale, tunicii medii și a adventiției. Fibrele elastice predomină în arterele mari fiind organizate sub forma unor *lame paralele*, cu distribuție regulată printre fibrele musculare de la nivelul tunicii medii. Au un rol important în elasticitatea pereților vasculari[3,4,5]. ***Substanța fundamentală, cu aspect de gel eterogen, influențează procesele de difuziune și permeabilitate vasculară***. Concentrația glicozoaminoglicanilor este mai mare în țesutul conjunctiv al arterelor decât al venelor.

*Inervația arterelor* este realizată de fibre nervoase simpatice, nemielinizate (nervi vasomotori) care eliberează noradrenalina (descărcarea ei produce vasoconstricție)[15]. Acești nervi nu pătrund în media vaselor, astfel, neurotransmițătorii eliberați vor difuza pe o distanță mică pentru a ajunge la fibrele musculare netede. Răspunsul la acțiunea neurotransmițătorilor se propagă către fibrele musculare netede prin joncțiunile de comunicare intercelulare.

La nivelul venelor, terminațiunile nervoase sunt prezente atât în adventice cât și în medie, dar cu o densitate mai redusă decât la artere. Arterele musculaturii scheletice au o inervație colinergică ce determină vasodilatația. Acetilcolina eliberată de aceste terminații nervoase acționează la nivelul endoteliului și induce sinteza oxidului nitric, care difuzează și ajunge la fibrele musculare netede și activează un sistem de mesageri secundari dependent de GMP. Fibrele musculare se relaxează și lumenul vaselor se dilată[7,15].

## 3.2 Sistemul arterial, generalități

Se cunosc trei tipuri de artere în organism: elastice, musculare și arteriole. Arterele care pleacă de la inimă pentru a distribui sânge oxigenat prezintă ramificații progresive. Cu fiecare ramificație diametrul descrește gradual, iar cele mai mici vase se capilarizează[3,5].

*Arterele elastice sunt vase largi și includ trunchiul pulmonar, aorta cu ramificarea majoră a acesteia în trunchiul brahiocefalic, carotida comună, subclaviculară, vertebrală, pulmonară și arterele iliace comune*[8,16]. In media acestor vase predomină fibrele elastice. *Prezența numărului crescut de fibre elastice în medie permite o expansiune importantă a diametrului în timpul sistolei (contracția cordului) când volumul mare de sânge este forțat să părăsească ventricul și să pătrundă în lumenul arterelor elastice.* În timpul diastolei (relaxarea cordului) se produce reculul

expansiunii peretelui elastic când volumul sângelui va fi trimis în vase; o parte din sânge se înapoiază pentru a menține presiunea arterială[12,16]. Rezultatul este că presiunea sistemică a sângelui variază mai puțin și este menținută relativ uniformă în organism în timpul bătăilor inimii.

*Arterele elastice* largi ramificate se continuă cu arterele musculare de dimensiune medie.

*În media arterelor musculare predomină fibre musculare netede*. Astfel, vasocontricția și vasoldilatația sunt controlate prin axonii nemielinizați ai sistemului nervos autonom. Prin constricție autonomă sau dilatația lumenului acestora, fibrele musculare netede din arterele musculare mici sau arteriole reglează circulația sângelui în patul capilarelor[2,3].

Peretele tipic al arteriolelor conține trei straturi concentrice. Cel interior este intima, formată din epiteliu pavimentos simplu numit endoteliu și un țesut conjunctiv subepitelial. Tunica medie este formată în primul rând din fibre musculare netede și un număr variabil de fibre elastice și de reticulină. În aceste artere fibrele musculare netede produc o matrice extracelulară. Tunica periferică, adventiția, este formată în special din fibre elastice și de colagen de tip I[6,7,13].

### 3.2.1 Arterele elastice

**Arterele elastice** (fig. 3.3; 3.4 ) au rolul de a stabiliza fluxul sanguin. ***Intima*** este formată din endoteliu vascular, *lamina bazală* şi ţesut subendotelial (format din fibre de colagen şi elastice). Printre acestea sunt prezente şi *celulele miointimale, asemănătoare fibrelor musculare netede, implicate în elaborarea constituienţilor* extracelulari[7,15]. Odată cu înaintarea în vârstă, celulele miointimale acumulează lipide şi intima se îngroaşă progresiv, constituind primul stadiu al *aterosclerozei*. Prezența elastinei la nivelul mediei le conferă culoarea galbenă. Intima este mai groasă decât în cazul arterelor musculare. *Lamina elastică internă este mai greu de identificat* deoarece are aspect asemănător cu lamele elastice din tunica medie[5,11].

***Tunica medie*** este formată din fibre elastice, lamele de elastină, fibre de colagen şi musculare netede. ***Lamelele de elastină*** au o dispoziție concentrică și numărul lor scade odată cu înaintarea în vârstă. Intre lamelele elastice există fibre musculare netede, fibre de reticulină, proteoglicani şi glicoproteine[1,14].

Lamelele elastice contribuie la asigurarea uniformității fluxului sanguin. În timpul sistolei ventriculare lamele elastice ale arterelor mari sunt întinse și reduc astfel variația presiunii. În timpul diastolei ventriculare, presiunea ventriculară scade foarte mult însă reculul elastic al arterelor mari ajută la menținerea presiunii arteriale. Astfel presiunea arterială și viteza de circulație a sângelui scad și variază tot mai puțin pe măsură ce distanța față de cord crește[14].

***Adventiţia*** este formată din ţesut conjunctiv în care predomină fibrele de colagen şi conţine ***vasa vassorum***, care pătrund şi în jumătatea externă a mediei. Odată cu avansarea în vârstă, sistemul arterial devine mai puţin elastic, crescând rezistenţa periferică şi presiunea arterială[12].

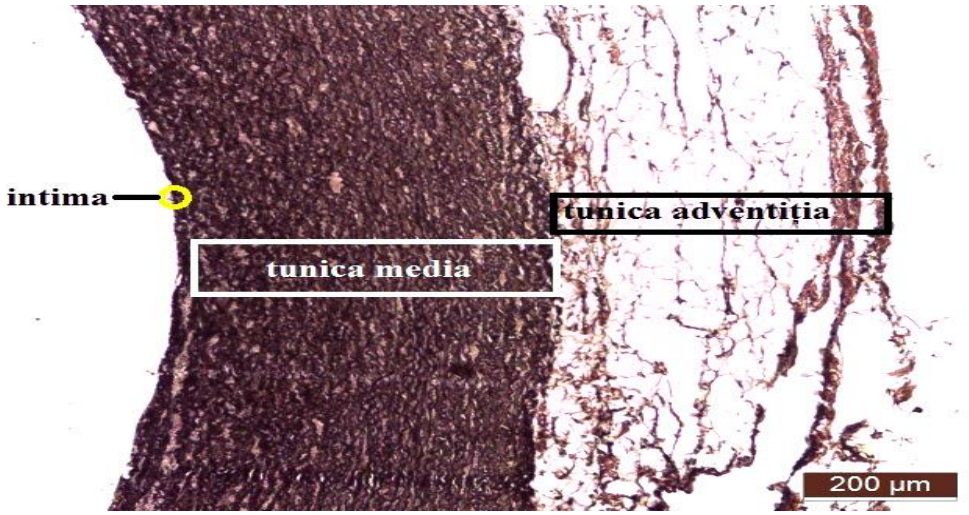



**Fig. 3.3 Artera de tip elastic. Aortă de găină. Col Verhoeff x100**

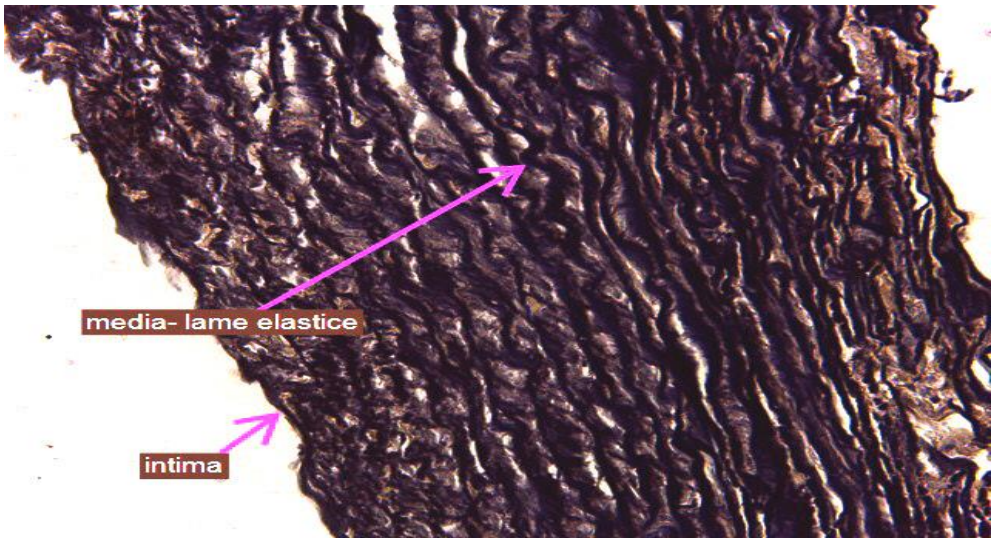



**Fig. 3.4 Artera de tip elastic. Aortă de găină. Tunicile intima și media. In medie se pot observa aglomerări de fibre elastice. Col Verhoeff x400**

### 3.2.2 Arterele de tip muscular

Arterele de tip muscular (fig. 3.5; 3.6) controlează aportul sanguin către organe prin contracția sau relaxarea fibrelor musculare netede. Au o structură histologică asemănătoare arterelor elastice. ***Intima*** prezintă un strat subendotelial mai gros decât în cazul arteriolelor. ***Lamina elastică internă*** este bine reprezentată. ***Tunica medie (45/50%)*** este formată dintr-un strat gros de fibre musculare netede, aşezate circular.

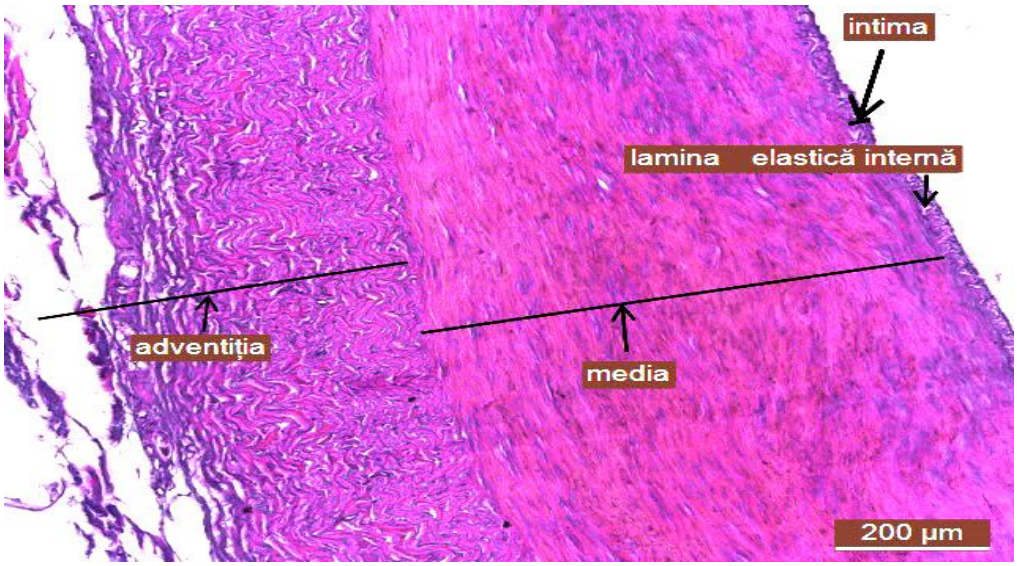


**Fig. 3.5 Artera de tip muscular. Artera iliacă externă de iepure. Col HEA x100.**

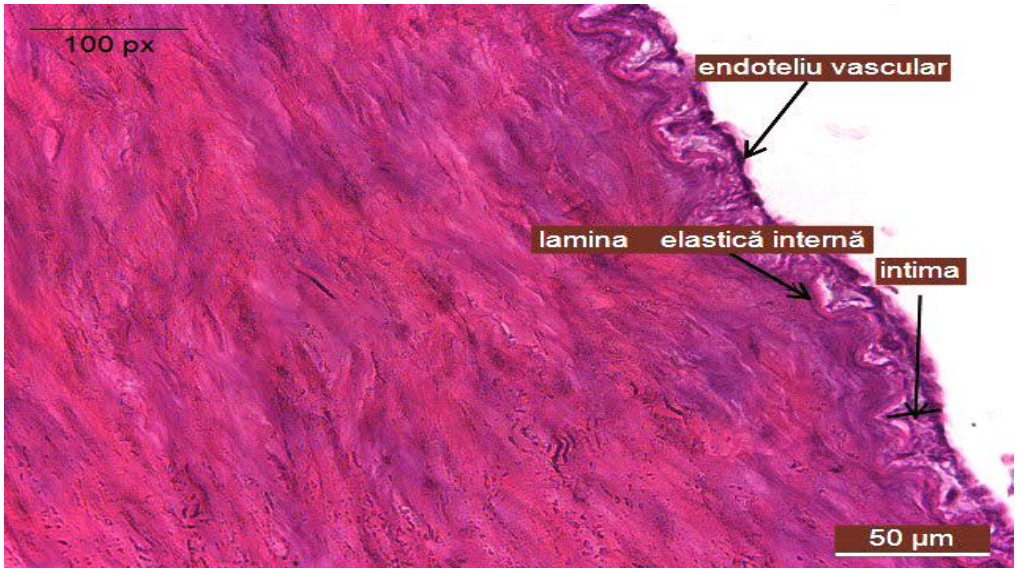


**Fig. 3.6 Artera de tip muscular. Artera iliacă externă de iepure. Col HEA x400**

Printre aceste fibre sunt dispuse lamele elastice, a căror număr variază în funcție de calibrul vasului, fibre de reticulină și proteoglicani (toate aceste componente sunt sintetizate de fibrele musculare netede). Lamina elastică externă, ultima componentă a mediei, este prezentă numai la nivelul arterelor musculare mari[1,2]. Peretele arterelor musculare exprimă două straturi subțiri de benzi ondulate de fibre elastice. ***Lamina elastică internă*** este localizată între tunica internă și medie; aceste structuri nu sunt

văzute în arterele mici. Lamina elastică externă este localizată la periferia tunicii musculare a mediei și se vede mai ales în arterele musculare mari.

***Adventiţia*** este formată din ţesut conjunctiv în care predomină fibrele de colagen şi elastice. In advenție se găsesc și capilare limfatice, *vasa vasorum* și nervi, care uneori pot pătrunde și în treimea externă a mediei.

### 3.2.3 Arterele mici sau arteriolele mari

Au un lumen cu un diametru mai mic de 0,5 mm (fig. 3.7; 3.8). ***Sunt formateGG din intimă, medie şi adventiţie***. Intima este foarte subţire, fiind compusă din endoteliu vascular, lamina bazală şi ţesut conjunctiv subendotelial delicat. Între intimă şi medie este o lamină elastică internă fină[6,16].

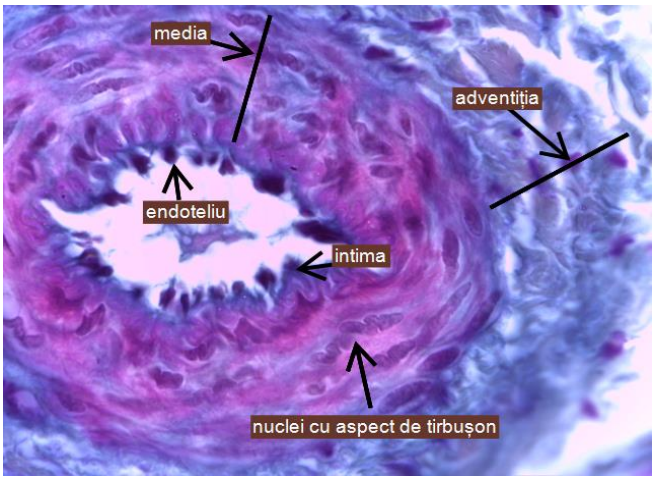



**Fig. 3.7 Structura unei arteriole. Spațiul portobiliar. Ficat de porc. ColHEA x 900**

La arteriolele foarte mici lamina elastică internă este absentă. ***Media este formată aproape în întregime din ţesut muscular neted (unul sau două straturi). Nu există lamina elastică externă.*** Prin contracţia fibrelor musculare netede din media vaselor se reduce diametrul lumenului. Arterele mici care se continuă cu arteriole au tunica medie mai bine dezvoltată și un lumen mai mare. *Adventiţia poate fi adesea la fel de groasă ca şi media, unită cu ţesutul conjunctiv înconjurător*[4,5]

***Arteriolele mici***. Intima prezintă nucleii celulelor endoteliale foarte aplatizaţi. Media este formată din fibre musculare netede aşezate pe 2-3 rânduri (fig.3.9). Adventiţia se uneşte cu ţesutul conjunctiv înconjurător.

Intre celulele endoteliale și leiocite există joncțiuni GAP[6,15].

La microscopul electronic cele mai mici arteriole au un singur rând de fibre musculare netede, care acoperă endoteliul şi membrana sau *lamina bazală*. Lamina externă, echivalentă a *laminei bazale*, înconjoară fibrele musculare netede. Ţesutul conjunctiv adiacent conţine un mănunchi fin de nervi autonomi (vegetativi), formaţi din axoni acoperiţi de celule Schwann[2,12].

.

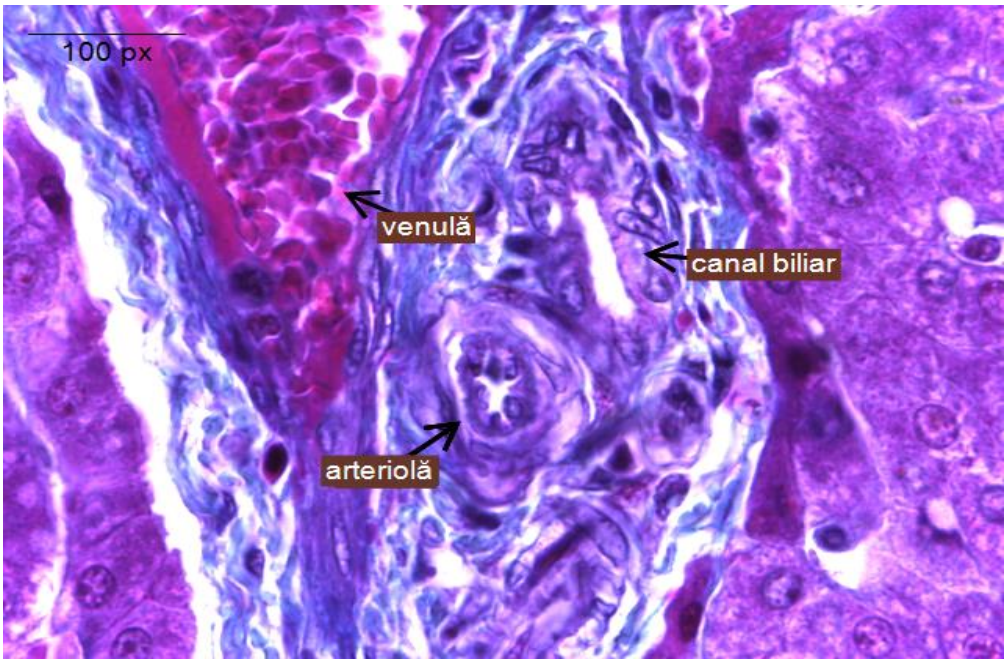



**Fig. 3.8 Arteriolă și venulă din spațiul portobiliar. Ficat de porc. Col HEA x400**

**Fig. 3.9 Arteriolă și venulă. Lamina propria a vezicii biliare de porc. Col HE x900**

### 3.3 Structura capilarelor

*Capilarele realizează schimburi metabolice între sânge și țesuturile înconjuratoare*. Intensitatea cu care se realizează aceste schimburi determină și variații structurale ale capilarelor. *Sunt formate din celulele endoteliale organizate sub forma unui tub, cu un diametru mediu de 7-9µm, cu o lungime care nu depășește 50µm. Pe secțiune transversală peretele capilar conține 1-3 celule endoteliale*[3,7,16]**.** Suprafețele externe ale celulelor endoteliale vin în contact cu o membrană bazală sintetizată de acestea. Forma celulelor endoteliale este poligonală, fiind alungite în direcția fluxului sanguin. Nucleul proiemină în lumenul capilar. In citoplasmă, organitele sunt în număr mic: un complex Golgi de dimensiuni reduse, mitocondrii și ribozomi liberi și câteva cisterne ale reticulului endoplasmic rugos. Joncțiunile intercelulare sunt de tip ocluziv

sau ocludens, prezentând o permeabilitate variabilă pentru macromolecule atât în condiții normale cât și patologice[7,8,15].

`În lungul capilarelor și venulelor postcapilare există celule de tip mezenchimal cu prelungiri citoplasmatice lungi care înconjoară parțial celulele endoteliale, numite *pericite (fig.3.10).*

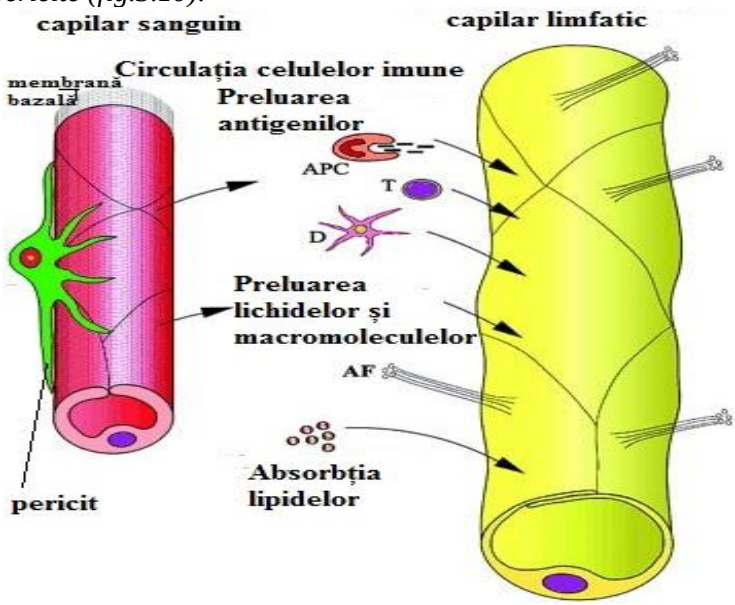



**Fig. 3.10 Structura capilarului limfatic și sanguin[20]**

Ele sunt delimitate de o membrană bazală proprie, care fuzionează cu cea a celulelor endoteliale[7,16].

*In citoplasma pericitelor au fost identificate microfilamente de actină, miozină, tropomiozină, care sugerează ca au funcție contractilă*.

În cazul unei leziuni tisulare, ***pericitele participă la procesul de reparare prin proliferare și diferențiere, formând noi vase sanguine și celule conjunctive (adipocite, osteoblaste, condrocite, granulocite).*** In inflamații reglează permeabilitatea vasculară, extravazarea neutrofilelor, macrofagelor, LT activate[17]. Pericitele au capacitatea de a sintetiza colagenul. Se pot diferenția în miofibroblaste. În funcție de continuitatea stratului endotelial și a laminei bazale capilarele sunt de mai multe tipuri[3,4,5].

### 3.3.1 Tipuri de capilare

***Capilarele continue*** sau somatice se caracterizează prin perete lipsit de fenestrații (fig.3.11). Se întâlnesc în toate tipurile de țesut muscular, conjunctiv, în glandele exocrine, piele, pulmon și în țesutul nervos[15,16]. ***Schimbul între lumenul capilarelor şi ţesutul subiacent se desfăşoară pe trei căi:***

***-difuzie pasivă*** prin citoplasma celulelor endoteliale, a ionilor, gazelor şi metaboliţilor moleculari cu greutate mică;

-***prin pinocitoză*** sunt transportate proteine, lipide;

-leucocitele trec printre celulele endoteliale în urma ***cooperării cu joncţiunile intercelulare.***

Membrana bazală are rol de barieră selectivă între capilare şi ţesutul subiacent[9,11].

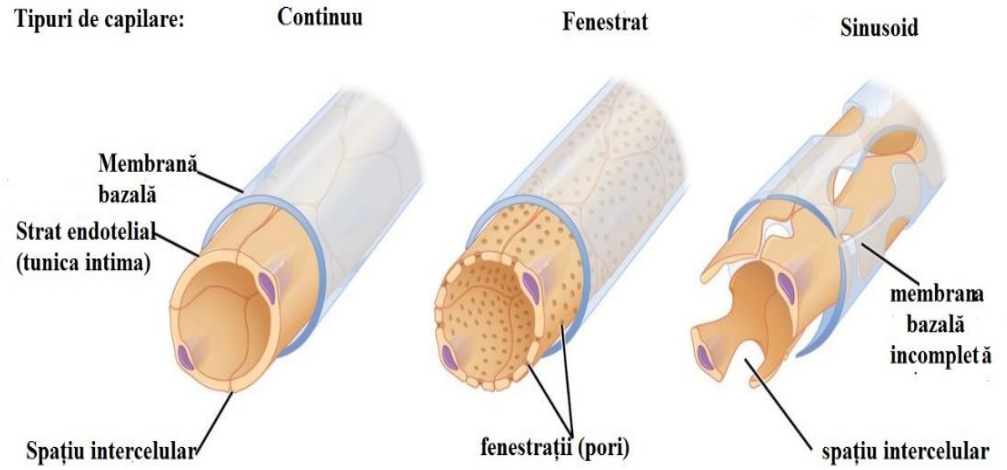



**Fig. 3.11 Tipuri de capilare[21].**

***Capilarele fenestrate*** (fig. 3.11; 3.12) sau viscerale se caracterizează prin prezența unor orificii transendoteliale, numite fenestrații. Acestea sunt delimitate de membrana celulară, formând o cale de comunicare continuă între sânge și țesut. Fiecare fenestrație este obliterată de o diafragmă care este mai subțire decât membrana celulară, care nu prezintă modelul trilaminar[7]. Natura chimică a acestei membrane nu este cunoscută. La nivelul diafragmelor poate lipsi bariera hidrofobă. Lamina bazală a capilarelor fenestrate este continuă[7,16].

Capilarele fenestrate sunt prezente în rinichi, glandele endocrine şi intestinul subţire[15,16]. Permeabilitatea acestora este mult mai mare decât a capilarelor continue. Acestea permit trecerea rapidă a macromoleculelor mai puţin importante (excepție fac proteinele plasmatice) dincolo de lamina bazală şi apoi în ţesutul înconjurător. Pericitele sunt rare[,5].

***Capilarele sinusoide discontinue*** prezintă următoarele particularități:

*-au un diametru foarte mare 30-40µm și un traiect foarte sinuos ceea ce reduce viteza de circulație a sângelui* (fig. 3.13).

*-celulele endoteliale sunt separate între ele prin spații largi,* formând un strat discontinuu;

-citoplasma celulelor endoteliale prezintă ***numeroase fenestrații fără diafragme[7];***

-printre celulele endoteliale, sau exterior acestora se găsesc macrofage și ***lamina bazala are structura discontinuă.***

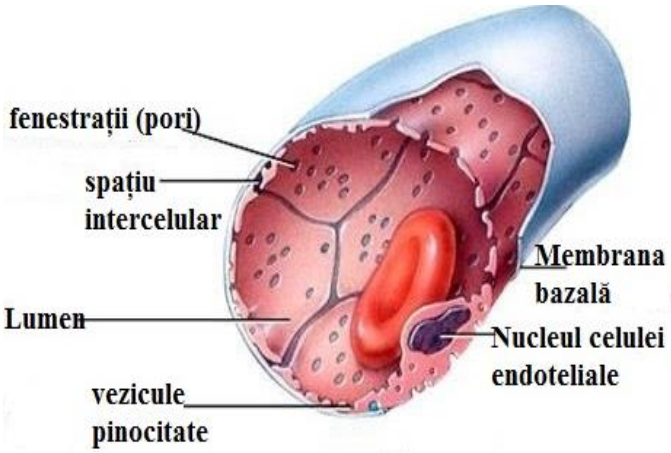



**Fig. 3.12 Capilar de tip fenestrat[22].**

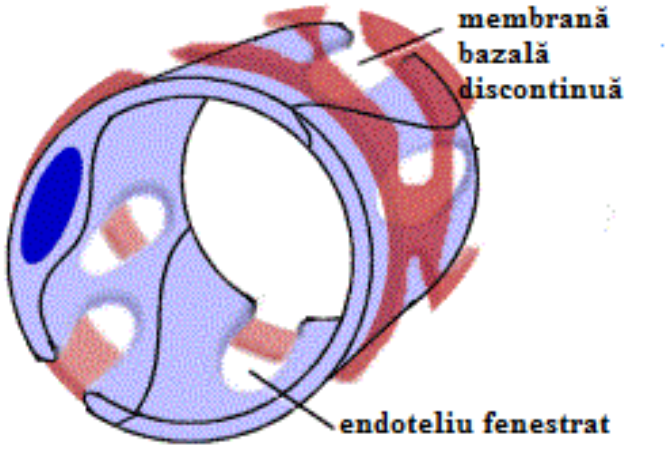



**Fig. 3.13 Capilarele sinusoide discontinue[23].**

Capilarele sinusoide sunt prezente la nivelul ficatului (fig. 3.14) și organelor hematopoietice (măduva osoasă hematogenă, splină, limfonoduri)[15,16]. Schimburile realizate între sânge și țesuturi sunt facilitate de structura peretelui capilar.

Capilarele se anastomozează, formând o rețea care stabilește conexiuni între arterele și venele de calibru redus. ***Arteriolele se ramifică în vase de calibru redus care sunt înconjurate de un strat discontinuu de țesut muscular neted, numite metarteriole (cu un diametru de 10-20µm)[16,17]. Prin ramificarea metarteriolelor se formează capilarele.*** În urma constricției metarteriolelor se produce reglarea circulației capilare atunci când țesutul nu necesită aport sanguin la nivelul întregii rețele capilare. *Anastomozele arterio-venoase existente la nivelul unor țesuturi permit trecerea*

*sângelui din arteriole direct în venule*. Prin acest mecanism se realizează o rezervă care contribuie la reglarea circulației capilare. Aceste conexiuni sunt prezente în țesutul muscular scheletic și la nivelul membrelor. *Contracția anastomozelor arterio- venoase obligă sângele să străbată și rețeaua capilară. Prin relaxarea anastomozelor o parte din sângele arterial ajunge direct în sistemul venos, fără a trece prin capilare*[7,16]. Circulația capilară este controlată de stimuli nervoși și hormonali. Complexitatea rețelei este dependentă de activitatea metabolică a țesuturilor. În țesuturi cu metabolism intens cum sunt rinichii, ficatul și musculatura striată de tip scheletic și cardiac există o rețea bine reprezentată. Țesuturile cu activitate metabolică mai redusă ca: muscular neted, conjunctiv, prezintă o rețea capilară mai slab dezvoltată[15].

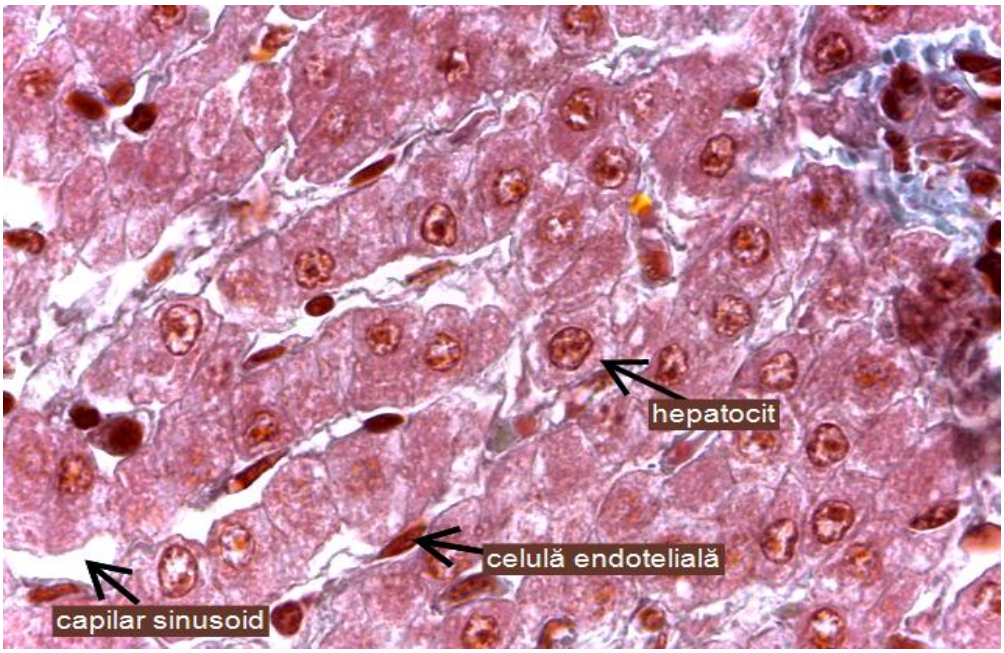



**Fig. 3.14 Ficat. Capilar sinusoid. Ficat de vițel. Col Noveli x400.**

Datorită pereților subțiri și vitezei reduse de circulație a sângelui (0,3mm/s) capilarele sunt structuri care favorizează realizarea schimburilor de apă, solvați și macromolecule între sânge și țesuturi. Moleculele mici, hidrofobe și hidrofile (oxigen, dioxid de carbon,) pot difuza liber sau pot fi transportate activ prin plasmalema celulelor endoteliale ale capilarelor. Din citoplasma celulelor endoteliale aceste substanțe sunt transportate prin difuziune către suprafața celulară opusă, de unde sunt eliberate în spațiul extracelular. Apa și unele molecule hidrofile mici (cu diametru mai mic de 1,5nm, masă moleculară sub 10kDa) pot traversa liber peretele capilar difuzând prin joncțiunile intercelulare (calea paracelulară). Prin porii capilarelor fenestrate, spațiile dintre celulele endoteliale ale capilarelor sinusoide vor fi transferate moleculele mari prin veziculele de pinocitoză[12,14].

### 3.4 Structura histologică a venulelor și venelor

Capilarele se unesc pentru a forma vase de sânge mai mari, numite venule, care obișnuit însoțesc arteriolele. Inițial sângele venos curge în ***venulele postcapilare*** mici (fig 3.15; 3.16) și apoi trece în ***vene cu diametrul în creștere***.

Venele sunt clasificate arbitrar în mici, medii și mari. Comparativ cu arterele venele tipice sunt mult mai numeroase și au pereții subțiri, diametrul mare și variații structurale[11,12].

***Venele de mărime medie și mică în special la nivelul extremităților au valve***. Deoarece presiunea sângelui scade în vene, prezența valvelor asigură circulația normală și previne întoarcerea[4,5]. Când sângele curge către inimă presiunea forțează deschiderea valvelor. Valvele sunt absente în venele din sistemul nervos central, în vena cavă superioară și viscere[14,15].

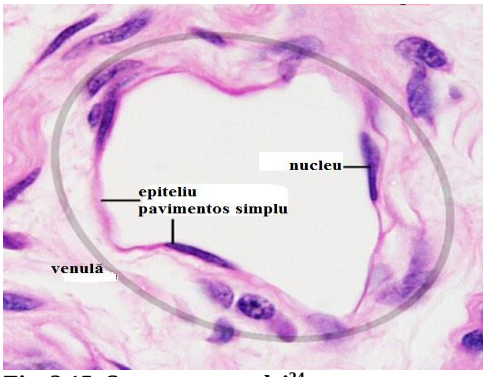



**Fig. 3.15. Structura venulei[24]**

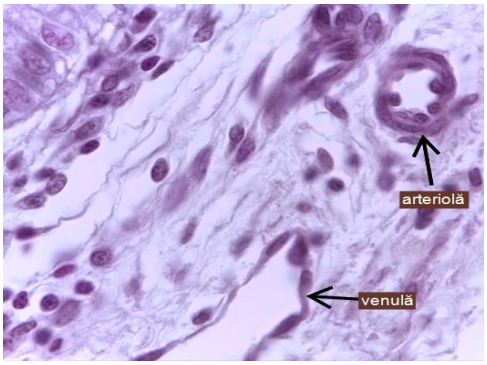



**Fig. 3.16. Structura venulei. Lamina propria a mucoasei veziculei biliare de porc. Col HE x900.**

Peretele venos este asemănător arterelor, de asemenea format din tunici concentrice. Stratul muscular este mai puțin reprezentat[4,11]. ***Tunica intimă a venelor*** mari exprimă un endoteliu proieminent și țesut conjunctiv subendotelial. Joncțiunile intercelulare ale endoteliului venulelor prezintă cea mai mare permeabilitate, vizibilă în timpul proceselor inflamatorii când la acest nivel se produce o pierdere de lichid din sistemul circulator în țesuturi, urmată de apariția edemului[7,12].

*Venulele colectoare* drenează venulele postcapilare şi se deschid în vase cu diametru progresiv mai mare, a căror perete conţine un strat de fibre musculare netede şi se numesc venule musculare.

*Venele mari* intră în structura trunchiurilor venoase situate în apropierea cordului. ***Intima venelor mari este bine dezvolatată, tunica medie fiind mai subțire.*** Venele mari prezintă în interior structuri valvulare care ocupă mai mult de 2 mm din diametrul lumenului[7,13]. ***Valvelele venoase sunt constituite din două pliuri semilunare ale intimei care proiemină în lumen, fiind proiectate în direcţia curgerii sângelui*** (fig. 3.17). Pliurile sunt structurate din țesut conjunctiv bogat în fibre elastice și sunt

acoperite pe ambele fețe de endoteliu. Numărul valvelor este mare la nivelul membrelor și au rolul de a direcționa fluxul sanguin către inimă[15,16].

***Media este subţire comparativ cu cea a arterelor*** şi este constituită din câteva rânduri de leiocite, aranjate circular și o cantitate mare de țesut conjunctiv. Atât în intimă cât şi în medie sunt prezente fibre elastice, dar nu sunt reunite în lamine elastice[4,5].

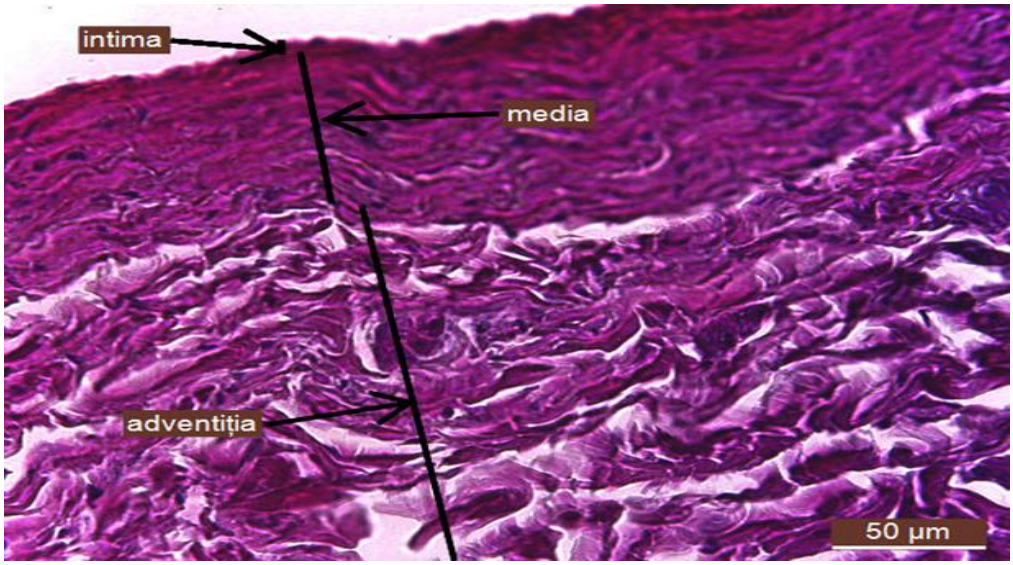



**Fig. 3.17 Vena jugulară de porc. Col HE x400**

***Adventiţia este cea mai groasă (70-80% din peretele vasului)***, fiind formată din ţesut conjunctiv şi fascicule groase de fibre musculare netede[7,16]. Conţine numeroase *vassa vassorum* reflectând nevoia de sânge arterial pentru peretele venei. Acestea penetrează întreaga grosime a mediei şi sunt mult mai numeroase decât în vasele arteriale de mărime similară[5,11].

## 3.5 Cordul

Cordul este un oragan muscular care prin contracția ritmică pompează sângele în sistemul circulator. Are rol și de sinteză a hormonului numit factor natriuretic atrial.

Peretele cordului are următoarea structură histologică: ***endocard, miocard şi pericard*** (fig. 3.18). ***Regiunea centrală fibroasă a inimii numită impropriu schelet fibros, asigură baza de susținere a valvulelor cardiace și constituie locul de origine și inserție a fibrelor cardiace***[7,16].

***Endocardul*** este o continuare a intimei vaselor la nivelul cordului. Acest strat interior este constituit din *endoteliu vascular* sprijinit pe un țesut conjunctiv lax care conține *fibre elastice, de colagen și câteva fibre musculare netede*[14,15].

Miocardul vine în contact cu endocardul prin intermediul *stratului subendocardic, format din țesut conjunctiv, care conține vase, nervi și ramificații ale sistemului de conducere al inimii -celulele Purkinje*[2,3] (fig.3.19; 3.20).

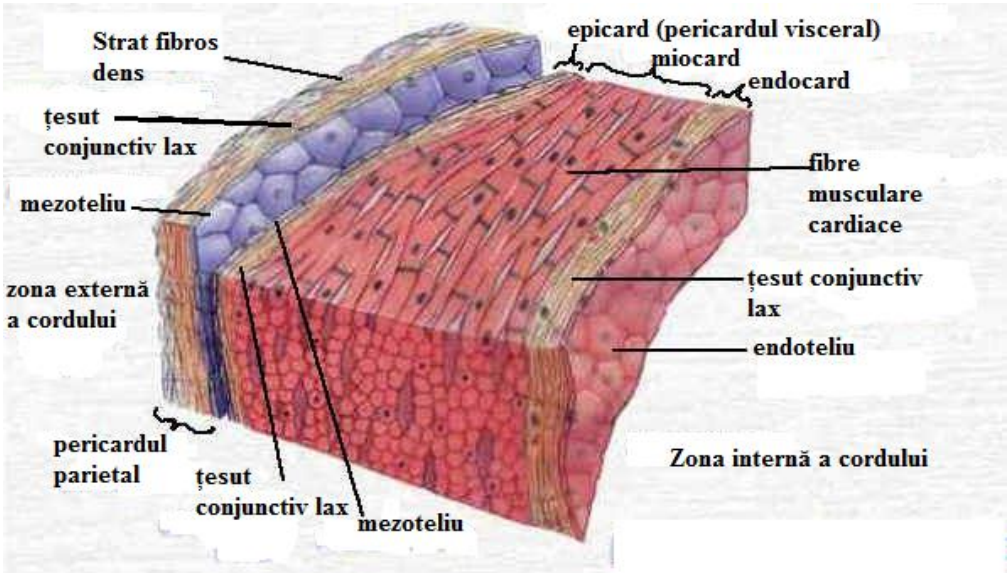



**Fig. 3.18 Organizarea cordului**[25]**.**

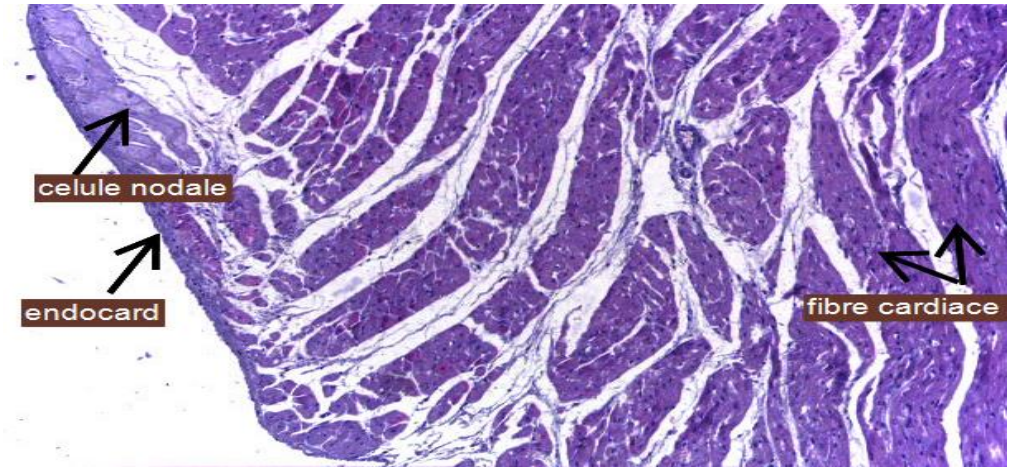



**Fig. 3.19 Cord de capră. Col HEA x100**

***Miocardul*** (fig. 3.20 ) este format din ***fibre comune sau fibre musculare striate de tip cardiac şi fibre specifice sau ţesut nodal***.

Fibrele comune sunt organizate în straturi cu traiecte spiralate complexe care înconjoară cavitățile cardiace (fig.3.21). Multe din aceste straturi se inseră pe

scheletul fibros al inimii. Dispunerea celulelor musculare cardiace este foarte variată, astfel încât în preparatele histologice dintr-o anumită regiune pot fi observate celule orientate în mai multe direcții.

**Fig. 3.20 Cord de capră. Col HE x900**

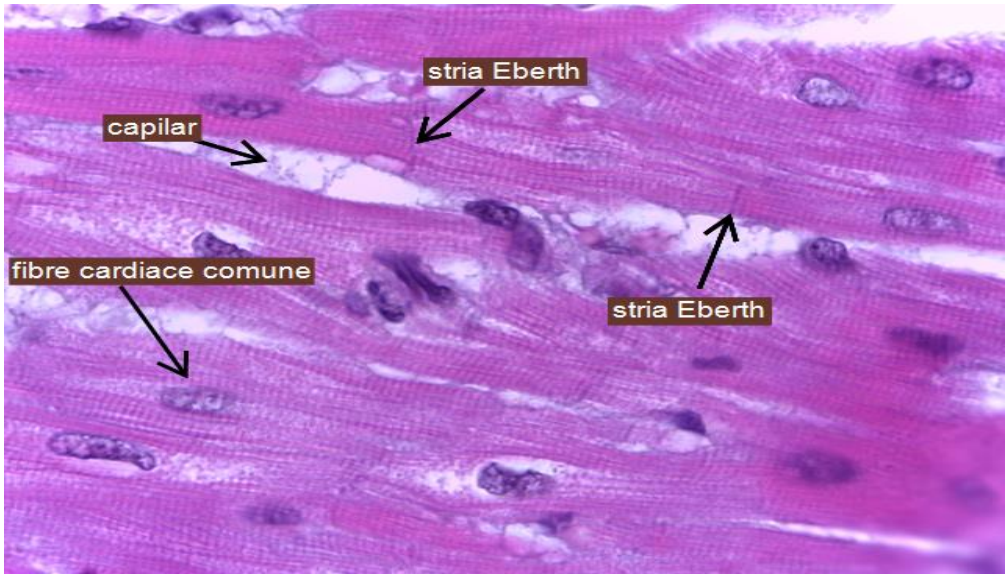



**Fig. 3.21 Fibre musculare striate de tip cardiac. Cord de capră. Col HE x900**

***Epicardul*** (fig. 3.22) este format dintr-un ***epiteliu pavimentos simplu***, situat la suprafaţa liberă a acestuia (mezoteliu), care se sprijină pe un strat subţire de ţesut fibroelastic. ***Stratul subepicardic*** format din țesut cojunctiv lax conține vene, nervi și

ganglioni nervoși. Acest strat este conectat la miocard prin țesut adipos. Epicardul corespunde stratului visceral al pericardului, membrana seroasă care înconjoară inima[1,6]. ***Între epicardul visceral și cel parietal există o cantitate de lichid care facilitează mișcările cordului. Lichidul este secretat de celulele mezoteliale***.

***Scheletul fibros al inimii este format din țesut conjunctiv dens***. Principalele structuri ale scheletului fibros sunt: septul membranos, trigoanele fibroase și inelele fibroase. Aceste structuri sunt formate din țesut conjunctiv dens, în care fibrele groase de colagen sunt orientate în toate direcțiile. În unele zone apar și zone nodulare de fibrocartilaj[7,13,15].

Mușchii papilari ai ventriculului se extind de la miocard sub formă de arcade tendinoase şi se stabilizează la valvele bicuspide şi tricuspide.

***Valvulele inimii*** sunt formate dintr-un strat fibros numit *lamina fibrosa,* situat central, care fuzionează cu stratul de fibre elastice situate subendotelial, formând o structură fibroelastică.

***Sistemul arterial coronar reprezintă vassa vasorum pentru cord.***

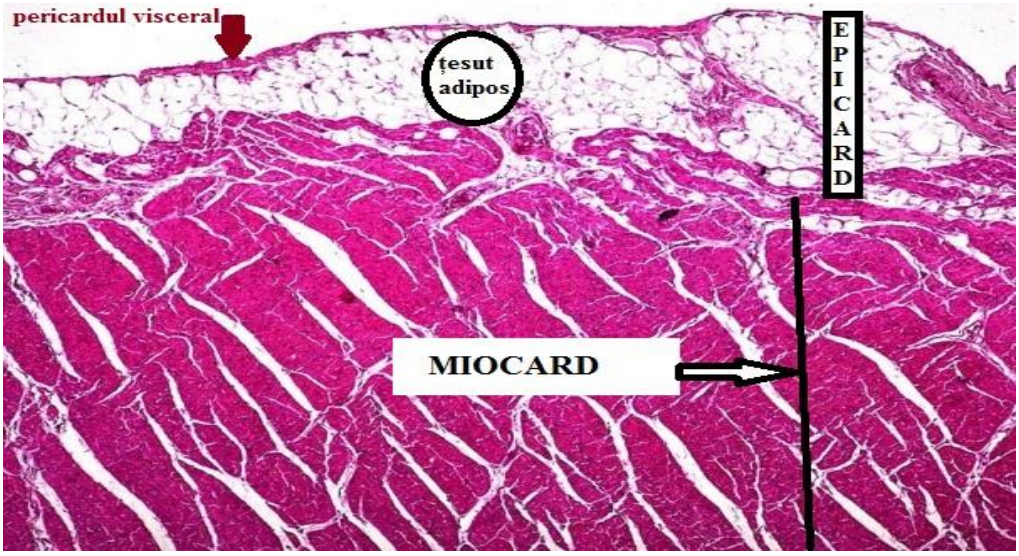



**Fig. 3.22 Cord- epicard[26].**

### 3.5.1 Sistemul excito-conducator al cordului

Cordul prezintă un ***sistem*** *specializat* ***excito-conducator*** care generează ritmic impulsuri care se propagă la nivelul întregului miocard. Acest sistem include doi noduli situați la nivelul atriului **(*sinoatrial, atrioventricular) și fasciculul atrioventricular*** (fig. 3.23). Acesta din urmă se desprinde din nodulul omonim și se bifurcă în două ramuri care sunt distribuite la nivelul ventriculilor[12].

Celulele sistemului excitoconducător sunt contactate funcțional prin joncțiuni de comunicare. *Nodulul sinoatrial este format din celule musculare cardiace*

*modificate, fusiforme, mai mici decât celule musculare atriale comune, dar cu un număr mic de miofibrile*[7,15]*. Celulele nodulului atrioventricular sunt similare cu cele descrise anterior însă prelungirile citoplasmatice ale* acestora se ramifică în direcții diferite formând o rețea. Fasciculul atriventricular este format din celule asemănătoare celor din nodulul atrioventricular. *In partea distală a fasciculului aceste celule devin mai mari decât celulele musculare cardiace comune și au aspect caracteristic. Sunt numite* ***celule Purkinje****, mari (200* μm) față de celulele miocardului, sferice şi uneori binucleate (fig. 3.24)[2,4,5]. Au citoplasma bogată în glicogen și mitocondrii, dar în contrast cu celelalte celule musculare sunt lipsite de sistemul T. Miofibrilele sunt în număr redus și localizate doar periferic. ***Celulele Purkinje străbat stratul subendocardic și pătrund în masa ventriculară.*** Acest aranjament permite impulsurilor să ajungă până la straturile profunde ale musculaturii ventriculare. Legătura dintre celulele Purkinje se face prin joncţiunea GAP, ceea ce permite stimulilor electrochimici să fie transmişi prin intermediul lor și fibrelor cardiace comune[7,15].

*Unda de excitaţie este propagată de la nodulul sinoatrial, de la un capăt la altul al atriului cauzând contracţia acestuia şi forţând sângele să intre în ventricul. În acelaşi timp unda de excitaţie ajunge la nodulul atrioventricular şi de aici la fasciculul Hiss şi reţeaua Purkinje, localizată subendocardic. Acest sistem permite coordonarea contracţiei la nivelul miocardului ventricular. Stimulii excitaţiei pornesc spontan şi la intervale regulate, ritmul fiind modulat prin sistemul nervos autonom*[12]**.**

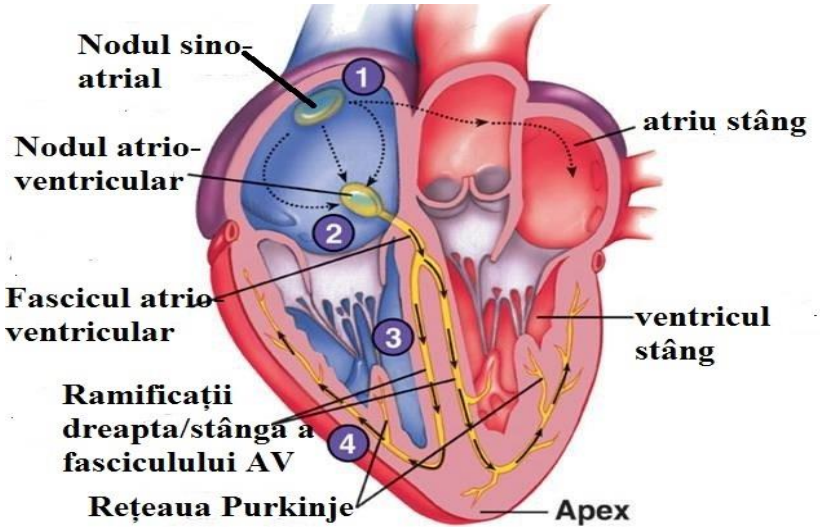



**Fig. 3.23 Sistemul excito-conducător al cordului**[27]**.**

***Cordul este inervat atât de fibre simpatice cât și parasimpatice ale sistemului nervos autonom, care formează plexuri la baza cordului***. In vecinătatea nodulului sinoatrial și atrioventricular se află celule și fibre nervoase ganglionare, care nu influențează generarea impulsurilor cardiace ci ritmul cardiac (la efort fizic).

*Stimularea componentei parasimpatice (nervul vag) determină scăderea frecvenței cardiace. Stimularea componentei simpatice accelerează ritmul cardiac*. Printre fibrele musculare miocrdice există numeroase terminații nervoase libere care înregistrează deficiențe legate de sensibilitate și durere[2,12].

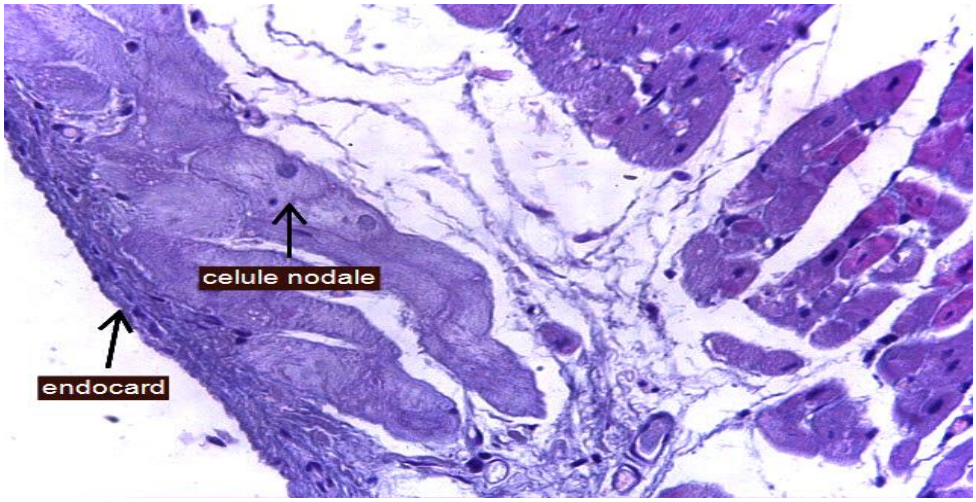



**Fig. 3.24 Sistemul excito-conducător al cordului. Celule nodale. Cord de capră. Col HEA x400.**

## 3.6 Sistemul vascular limfatic

Este format din vase care colectează excesul de lichid interstițial de la țesuturi și-l returnează în sângele venos, prin vasele limfatice mari (canalul toracic și canalul limfatic drept). Circulația limfei prin vasele limfatice este similară cu a sângelui; contracția mușchilor scheletici înconjurători forțează mișcarea limfei direcționat[15,16].

***Vasele limfatice sunt prezente în toate ţesuturile, cu excepţia SNC, ţesutului cartilaginos, osos, măduvei osoase, timusului, placentei, corneei şi dinţilor***. Structura vaselor limfatice este similară cu cea a sistemului venos. Pot fi distinse de vene prin absenţa hematiilor şi prin prezenţa a numeroase leucocite mici, mai ales limfocite[7,15] (fig. 3. 25).

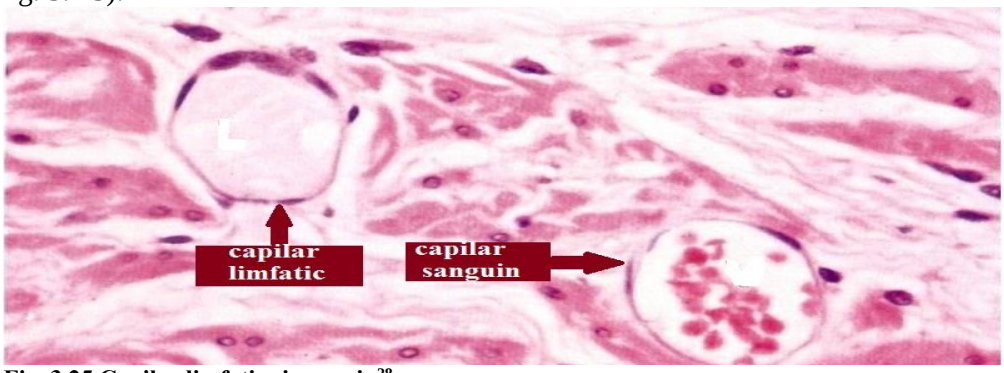



**Fig. 3.25 Capilar limfatic și sanguin[28]**

Capilarele limfatice sunt canalicule cu pereții subțiri căptușite cu endoteliu vascular care colectează lichidul interstițial și-l transportă către sistemul vascular. Limfa circulă prin vasele limfatice într-o singură direcție, către cord. Au origine în diferite țesuturi. Sunt vase în deget de manușă, menținute deschise prin intermediul microfibrilelor elastice, care realizează și atașarea fermă a acestora la țesutul conjunctiv înconjurator[7].

Comparativ cu capilarele sanguine prezintă următoarele diferenţe:

*-permeabilitate mult mai mare;*

*-celulele pavimentoase care căptuşesc capilarele sunt aplatizate, cu puţină citoplasmă;*

*-membrana bazală este rudimentară sau absentă*;

-nu sunt înconjurate de pericite;

-sunt menținute deschise prevenind colabarea lor[14,15].

Vasele limfatice mici se unesc între ele și în final formează două trunchiuri vasculare de calibru mare-ductul toracic și ductul limfatic drept. Acestea au structură asemănătoare venelor medii dar nu prezintă delimitare netă între tunici și în plus prezintă mai multe valve cu structură identică celor din sistemul venos, dar ţesutul de susţinere central este constituit din fibre de reticulină şi o cantitate mică de substanţă fundamentală[7,15].

Limfa intră în sângele venos printr-un singur vas, numit canal limfatic toracic (fig. 3.26).

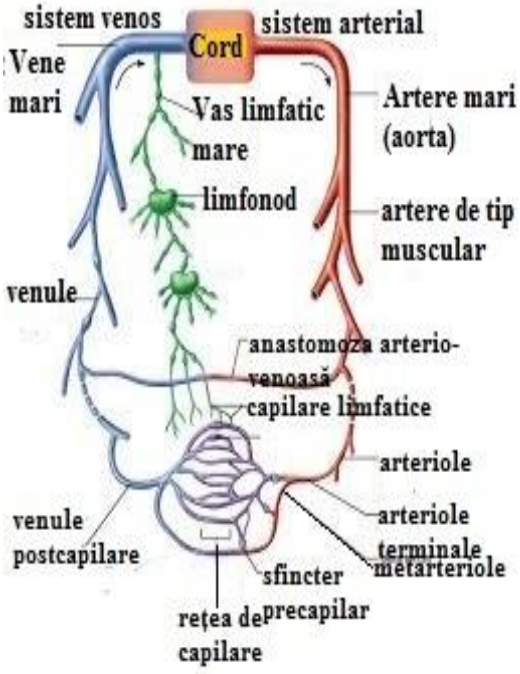



**Fig. 3.26 Schema circulației sanguine și limfatice[29].**

Circulaţia limfei în sistemul vascular limfatic este similară cu cea a sângelui în sistemul venos. În lungul vaselor limfatice mari sunt agregate de ţesut limfoid, care structurează limfonodurile, în care are loc filtrarea limfei şi reţinerea antigenilor. La nivelul limfonodurilor sunt activate celulele sistemului imun, care elaborează imunoglobulinele, ce trec apoi în circulaţia generală.

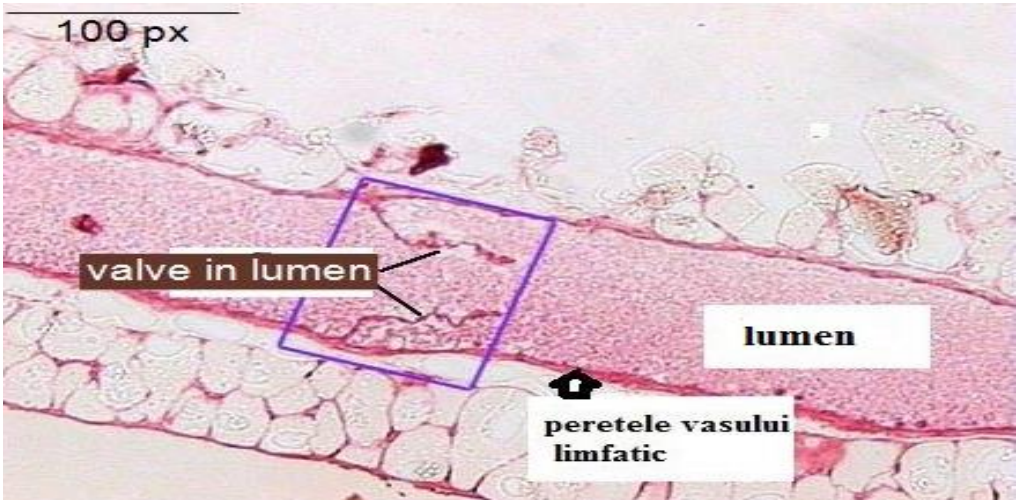
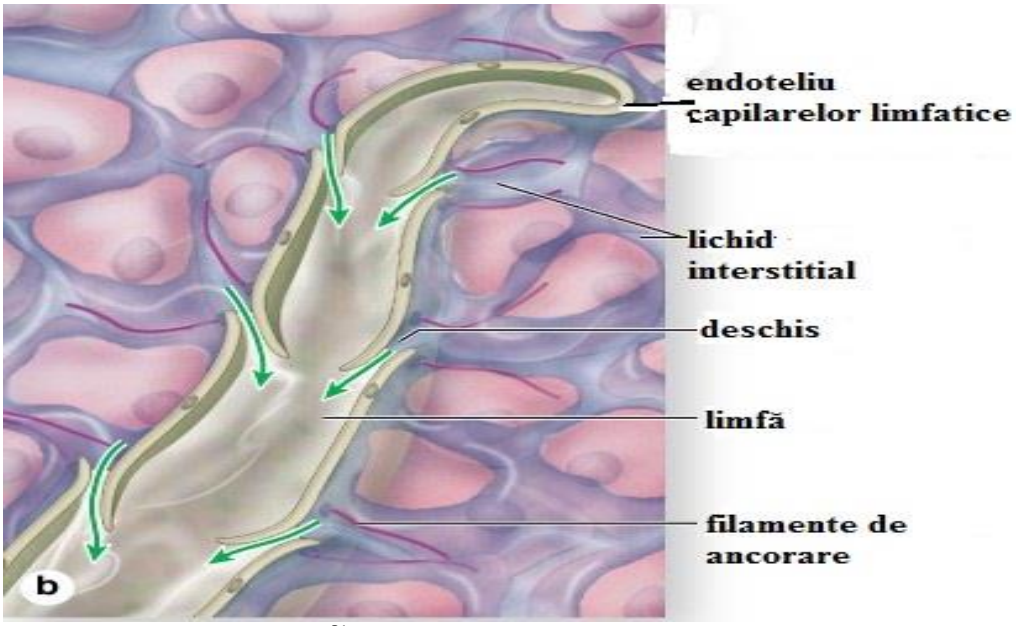



**Fig. 3.27 Structura vasului limfatic[30]**




. **Fig. 3.28 Formarea limfei[31]**

***Formarea limfei***. În capilarele sanguine de la capătul arterial, proteinele plasmatice menţin o anumită presiune hidrostatică şi o presiune osmotică. Cu toate acestea apa şi electroliţii părăsesc capilarele şi trec în spaţiul extracelular[12,13].

Odată cu acestea mai multe proteine plasmatice părăsesc de asemenea capilarele. În capilarele sanguine ale capătului venos relaţia este inversă şi datorită presiunii diferite, fluidul tinde să se întoarcă în sistemul vascular sanguin[6,8]. În acest fel 2% din plasmă trece din patul vascular, fiind schimbat astfel fluidul extracelular tisular. Fluidul tisular format în capilarele arteriale terminale va fi preluat de capilarele capătului venos. Excesul de fluid, limfa, este drenată prin sistemul de capilare limfatice care converg şi formează progresiv vase limfatice cu diametre mari[3,8](fig. 3.28; 3.29).

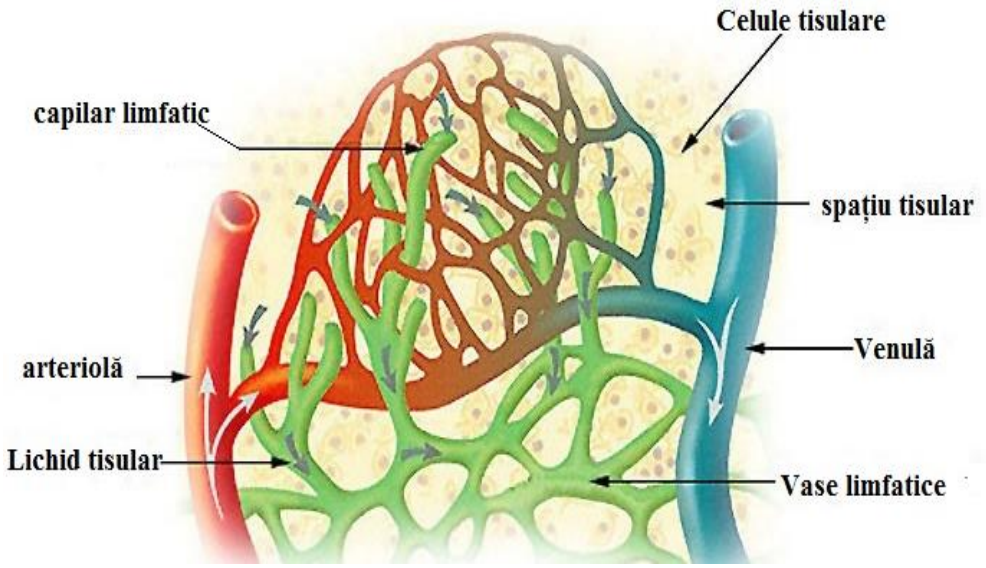



**Fig. 3.29 Formarea și preluarea limfei de către vasele limfatice[32].**

**BIBLIOGRAFIE**

1.**Aughey E, Frye F-2001**. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. Iowa State University Press, Ames.

**2.Bacha J. William, Bacha M. Linda- 2003** – *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*. Ed. Roca LTDA

**3.Caceci Th. -2015**. **Electronic textbooks. Doctor C's On Line Histology.** http://www.doctorc.net/

**4.Cazimir Iuliana, Cornilă N.- 2011** – *Noţiuni practice de morfologie microscopică*. vol.II, Ed.Ceres, Bucureşti.

**5.Cotea C. –2014**. *Histologie speciala*, Ed. Tehnopress, Iasi.

**6.EroschenkoV.P.-2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ tenth edition. Lippincott Williams and Wilkins.

**7.Junqueira L, J. Carneiro- 2008**. Basic Histology. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

**8.Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk

**9.Ross MH, Wojciech P,** 2011, *Histology. A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins

**10.Miclăuş V.- 2012**. *Biologie celulară şi Histologie generală*, Ed. Risoprint, Cluj Napoca.
**11.Saladin KS, 2012**. *Anatomy Physiology: The Unity of Form and Function*. Ed. McGraw Hill.
**12.Samuelson DA -2007**. *Textbook of Veterinary Histology* St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier
**13.Singh I,** 2002, *Textbook of Human Histology with Colour Atlas*, fourth edition. – Jaypee Brothers Medical, New Delhi, India
**14.Solcan Carmen, 2011**. *Histologie*, Ed. Performantica, Iaşi
**15.Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.
*16.* Blood Vessels – Heart and Blood Vessel Disorders 2016– Merck Manuals Consumer Version-12-22.
17.mailto:nemeskeri.agnes@med.semmelweis-univ.hu
18.https://www.slideshare.net/Dhruv2403/histology-of-circulatory-system-54103440
19.https://www.britannica.com/science/blood-vessel
20.https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Cardiovascular_System_-_Lymphatic_Development
21.https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/20-1-structure-and-function-of-blood-vessels/
22.http://www.slidepoint.net/_engine/play/play.php?prez_id=4533&vendor_id=6153&c=1361395457&
23.http://www.siumed.edu/~dking2/crr/cvguide.htm
24.https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Cardiovascular_System_-_Blood Vessel_Development
25.http://www.apsubiology.org/anatomy/2020/2020_Exam_Reviews/Exam_1/CH18_Pericardial_Cavity_and_Pathology.htm
26.http://www.apsubiology.org/anatomy/2020/2020_Exam_Reviews/Exam_1/CH18_Pericardial_Cavity_and_Pathology.htm
27. http://www.austincc.edu/rfofi/NursingRvw/PhysText/Cardiac.html
28.https://www.studyblue.com/notes/note/n/physio-cardiovascular-study-guide-2011-12-rubery/deck/9730805
29.http://abacus.bates.edu/acad/depts/biobook/Lymphat.htm
30. http://courses.md.huji.ac.il/histology/cardiovascular/V-7.html
31.http://histonano.com/books/Junqueira%27s%20Basic%20Histology%20PDF%20WHOLE%20BOOK/11.%20The%20Circulatory%20System.htm
32.https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Cardiovascular_System_-_Lymphatic_Development

# 4. SISTEMUL DIGESTIV
## TUBUL DIGESTIV

Sistemul digestiv este format din tractul digestiv şi glandele anexe. Tractul digestiv în funcţie de diafragmă este împărţit în două ***zone: prediafragmatică şi postdiafragmatică***. Glandele anexe sunt reprezentate de: glandele salivare, ficat şi pancreas[2,3].

*Tractul digestiv prediafragmatic este format din cavitatea orală, faringe şi esofag; la rumegătoare se adaugă prestomacele (rumenul, rețeaua și foiosul), iar cel postdiafragmatic din stomac, intestin subţire, intestin gros, rect si anus*[1,4,6].

Funcția majoră a tractului digestiv este de prelucrare a alimentelor ingerate, obținerea moleculelor organice care asigură metabolismul energetic.

Moleculele mari, proteinele, lipidele, glucidele complexe și acizii nucleici sunt fragmentate în molecule mai mici, facilitând absorbția realizată predominant la nivelul intestinului subțire. Apa, vitaminele și mineralele sunt absorbite de asemenea în urma digestiei alimentelor ingerate. In plus, mucoasa tractului digestiv reprezintă o barieră de protecție care delimitează lumenul tractului digestiv de mediul intern al organismului[14,18].

În zona prediafragmatică are loc ingerarea, fragmentarea alimentelor, cu formarea bolului alimentar, care trece în esofag prin acţiunea limbii şi a musculaturii faringelui în timpul deglutiţiei. Fragmentarea şi înghiţirea este facilitată de secreţia salivei de către cele trei glande salivare majore şi a numeroase glande salivare minore. Saliva inițiază digestia carbohidraților[17]. Esofagul conduce alimentele din cavitatea bucală la prestomace și stomac, unde fragmentarea este completă şi continuă digestia, procesul prin care alimentele sunt fragmentate enzimatic pentru a fi absorbite în circulaţie.

*Prin acţiunea musculaturii stomacului conţinutul acestuia este redus la o compoziţie semilichidă numită chim, care este condusă printr-un sfincter muscular (pilor) în duoden, primul segment al intestinului subţire. Celelalte segmente ale intestinului subţire sunt jejunul şi ileonul*[1,5,7].

Enzimele digestive ale pancreasului intră în duoden împreună cu bila secretată de ficat. Bila este produsă de hepatocite şi are un rol important în emulsionarea grăsimilor. În intestinul subţire procesul de digestie este complet, până la nivel de aminoacizi şi oligoglucide şi se produce absorbţia [17]. Lichidul rezultat trece din intestinul subţire în intestinul gros, unde se absoarbe apa. Segmentele intestinului gros sunt: cecumul, colonul şi rectul, care se continuă cu anusul. Au structură histologică asemănătoare[2,13].

Alimentele sunt propulsate în lungul tractusului gastrointestinal prin două mecanisme: voluntare, care acţionează în cavitatea orală, faringe, treimea anterioară a esofagului şi involuntare, prin mişcări ale musculaturii netede prin *peristaltism.* Peristaltismul şi activitatea secretorie a glandelor sunt modulate prin sistemul nervos vegetativ şi hormonii secretaţi de celulele sistemului neuroendocrin difuz, localizate în mucoasa digestivă[6,14].

Sistemul nervos vegetativ este format din fibre nervoase simpatice şi parasimaptice, postganglionare care iau naştere din nervul vag. Parasimpaticul creşte peristaltismul intestinal și secrețiile iar ortosimpaticul are efecte opuse[14,17].

### 4.1 Structura histologică a tractului digestiv

Segmentele tractului digestiv prezintă un plan general de organizare asemănător. Au aspectul unui tub, cu diametrul lumenului variabil, fiind delimitat de un perete digestiv format din patru tunici distincte: ***mucoasă, submucoasă, musculoasă şi seroasă***[2,3] *(fig. 4.1).* În patru zone ale tubului digestiv ***trecerea de la un segment la altul se face brusc. Aceste zone sunt: joncţiunea gastro-esofagiană, gastro-duodenală, ileo-cecală şi recto-anală.***

***Mucoasa digestivă este formată din epiteliu, membrana bazală, lamina propria şi muscularis mucosae***. *Lamina propria* este structurată dintr-un țesut conjunctiv lax, în care se află o rețea de vase sanguine, limfatice, fibre musculare netede, uneori glande și țesut limfoid. *Musculara mucoasei,* situată sub lamina propria este alcătuită dintr-un strat intern de fibre musculare netede cu dispoziție circulară și unul extern dispus longitudinal, care separă mucoasa de submucoasă[9,12].

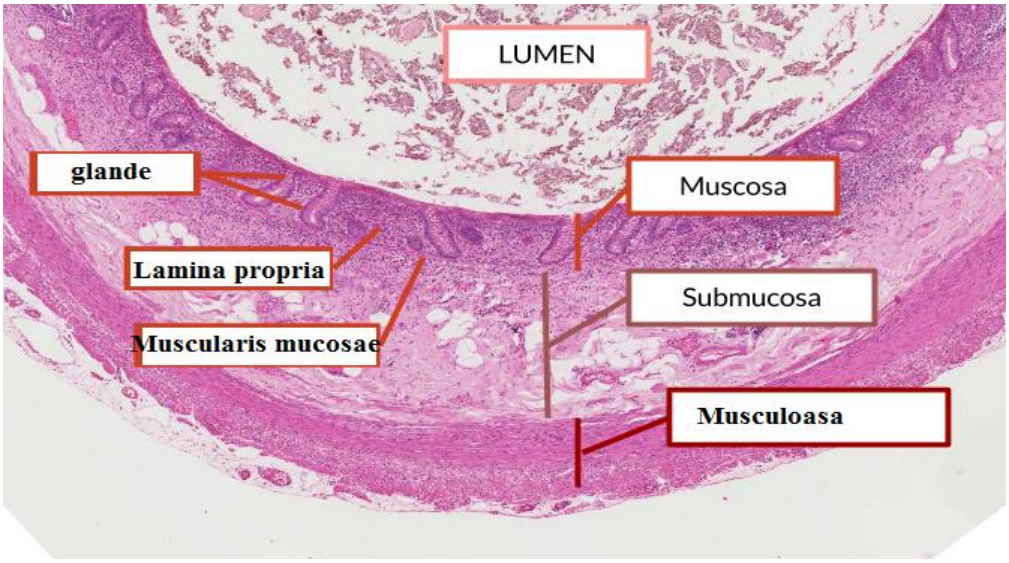



**Fig. 4.1 Organizarea histologică a tubului digestiv[20].**

***Submucoasa*** este formată din ţesut conjunctiv şi conţine vase sanguine mari, vase limfatice, uneori glande şi un plex nervos (plaxul Meissner)[5,6].

***Seroasa e***ste formată dintr-un fascicul subțire de țesut conjunctiv lax (infiltrat de țesut adipos care conține vase sanguine și limfatice) acoperit de un epiteliu pavimentos simplu numit mezoteliu, dând denumirea acestei structuri și de țesut mezotelio-fasciculat. În cavitatea abdominală seroasa se continuă cu:

-mezenterul numit și țesut dublu mezoteliofasciculat are pe ambele fețe mezoteliu care asigură fixarea anatomică a anselor intestinale;

-peritoneul parietal, care tapetează peretele cavității. În zonele de legătură dintre tractul digestiv și alte organe sau structuri anatomice seroasa este înlocuită cu o adventice groasă, formată din țesut conjunctiv, bogat vascularizată și inervată lipsită de mezoteliu[13,14,17].

### 4.1.1. Tipurile de mucoasă întâlnite în tractul gastro-intestinal

*Tipurile de mucoasă* sunt: *protector, secretor, absorbtiv şi absorbtiv-protector*.

***Tipul protector,*** format din epiteliu pavimentos stratificat este prezent în cavitatea orală, faringe, esofag şi canalul anal.

***Tipul secretor*** se află numai în stomac. În lamina propria a mucoasei sunt glande tubuloase lungi, simple sau ramificate la bază.

***Tipul absorbtiv*** este caracteristic intestinului subţire. Mucoasa este foarte pliată, realizând vilozităţi intestinale, pentru a creşte suprafaţa de absorbţie, în timp ce glandele din lamina propria sunt scurte. În duoden glandele se extind şi în submucoasă formând glandele Brünner.

***Tipul absorbtiv-protector*** este caracteristic intestinului gros. În lamina propria a mucoasei apar glande tubuloase scurte, constituite din celule specializate pentru absorbţia apei şi celule secretoare de mucus, care lubrefiază trecerea fecalelor[17,18].

*Rolurile mucoasei* digestive sunt de:

*-barieră cu permebilitate selectivă între conținutul intraluminal și țesuturile organismului;*

*-facilitare a transportului și digestiei alimentelor ingerate;*

*-stimulare a absorbției produșilor de digestie;*

*-lubrefiere și protecție a mucoasei prin sinteza mucusului;*

*-secreție a hormonilor care influențeaza activitatea sistemului digestiv*[1,7,8.]

*Țesutul limfoid asociat mucoaselor* format din foliculi limfoizi distribuiți în lamina propria și submucoasă, împreună cu epiteliul mucoasei digestive, are rolul de a proteja organismul de agresiunile bacteriene din tubul digestiv[3,9]. *Lamina propria* conține un număr mare de macrofage și limfocite. Unele dintre limfocitele B după contactul cu antigenii se diferențiază în plasmocite, care au capacitatea de a sintetiza imunoglobulina A. Aceasta se cuplează cu o proteină secretorie sintetizată de celulele mucoasei intestinale și sunt exocitate în lumenul intestinal. Complexele forate vor proteja mucoasa digestivă de acțiunea agenților virali și bacterieni din lumenul intestinal, fiind rezistente la acțiunea enzimelor proteolitice din lumen[3].

*Musculoasa mucoasei* este responsabilă de o motilitate proprie a acesteia, care determină creșterea suprafeței de contact a mucoasei cu alimentele ingerate.

***Musculoasa*** este constituită din fibre musculare netede, care sunt aranjate în ***stratul circular intern şi longitudinal extern***. Intre cele două straturi ale musculare se află ***plexul mienteric (Auerbach)*** și un strat subțire de țesut conjunctiv bogat în vase

sanguine și limfatice[7,8,9] (fig. 4.2; 4.3). Numai la *stomac* există şi al 3-lea strat, *oblic intern*. Contracţia celor două straturi musculare, aşezate în unghi drept stă la baza mişcărilor peristaltice. Contracțiile musculoasei, generate și reglate de plexurile nervoase specifice asigură propulsia și amestecarea alimentelor la nivelul tractului digestiv. In structura plexurilor intră agregate de neuroni multipolari care formează ganglioni parasimpatici de dimensiuni reduse. Comunicarea funcțională dintre acești ganglioni este realizată de o rețea de fibre pre- și postganglionare aparținând sistemului nervos vegetativ și prin câteva fibre viscerosenzitive intraganglionare. Numărul ganglionilor variază în funcție de motilitatea fiecărui segment al tractului digestiv[1,4,17].

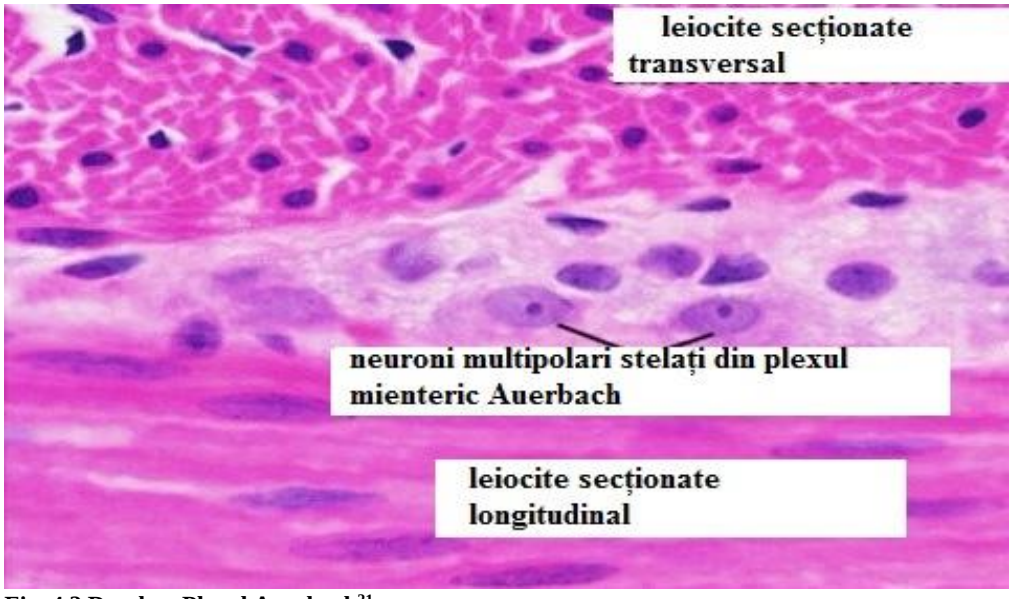

leiocite secționate transversal
neuroni multipolari stelați din plexul mienteric Auerbach
leiocite secționate longitudinal

**Fig. 4.2 Duoden. Plexul Auerbach[21]**

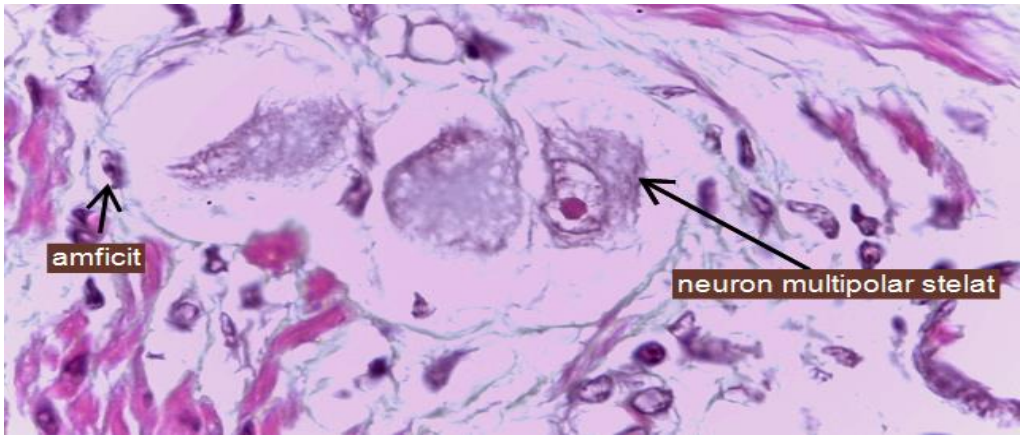



**Fig. 4.3 Neuroni multipolari stelați înconjurați de amficite. Plexul meienteric Auerbach. Duoden de capră. Col HEA x900**

## 4.2 Cavitatea orală (bucală)

***Este constituită din buze, dinţi, limbă şi glandele salivare***. Este căptuşită de ***mucoasa orală***, incluzând mai mulţi receptori. Mucoasa orală este formată dintr-un ***epiteliu pavimentos stratificat***, care tinde să se cheratinizeze în anumite zone, sprijinit pe membrana bazală şi un ţesut bogat în fibre de colagen. Stratul de cheratină protejează mucoasa de eventualele leziuni generate de alimente (furaje) în timpul masticaţiei[1,6,13]. *Acest epiteliu este întâlnit la nivelul palatului dur, gingiilor, feţelor interne ale obrajilor. În aceste regiuni lamina propria prezintă papile aflate în contact direct cu ţesutul conjunctiv subiacent*. În palatul moale, buzele, fețele interne ale obrajilor și planșeul oral, lamina propria prezintă numeroase papile similare papilelor dermice și se continuă cu o submucoasă în care se află glande salivare accesorii, mici, de tip seros şi mucos[17,18].

În cavitatea orală alimentele ingerate sunt masticate și lubrefiate prin salivă.

### 4.2.1 Buza

***Buza este formată din: zona externă cu structură asemănătoare pielii*** *(fig. 4.4)****, de tranziţie şi internă sau mucoasa labială,*** continuată la rândul ei cu mucoasa orală a zonei interne (fig.4.5). Scheletul buzelor conține ***mușchiul orbicular al buzelor***. În interior, marginea liberă a buzelor are un epiteliu îngroșat; la rumegătoare sunt prezente și glande labiale[1,2].

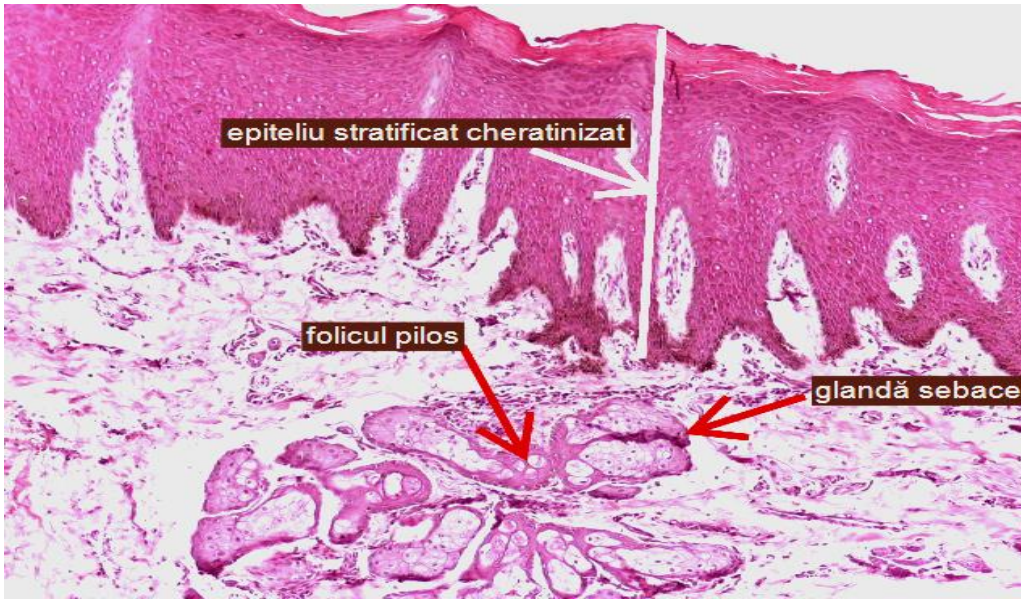



**Fig.4.4 Buză de tăuraș. Zona externă. Col HE x 40**

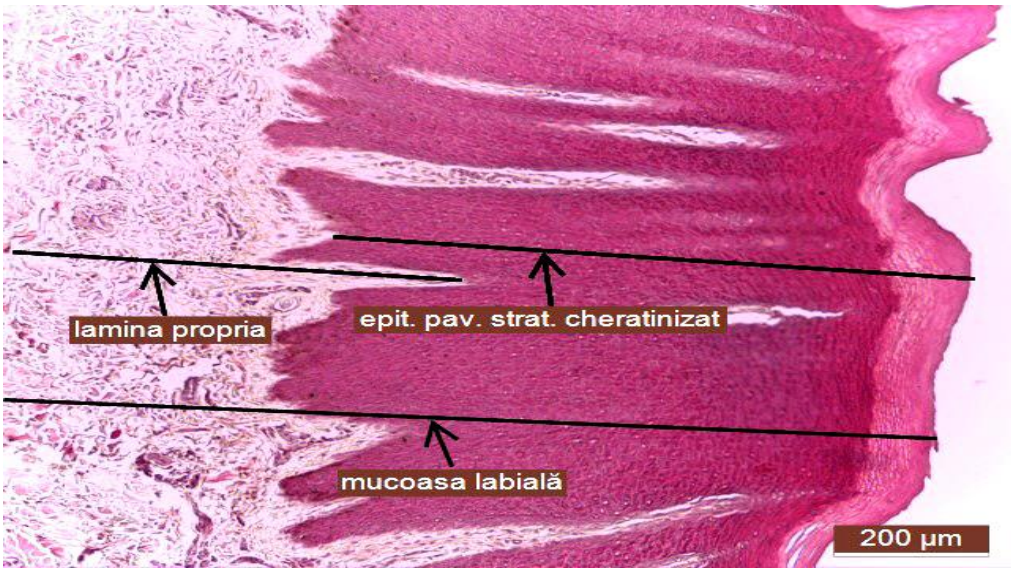



**Fig.4.5 Buză de tăuraş. Zona internă, mucoasa labială. Col HE x100**

Zona de tranziţie prezintă un epiteliu pavimentos cheratinizat, membrana bazală şi o zonă dermică foarte vascularizată, cu numeroase terminaţiuni nervoase senzoriale. Este lipsită de glande sebacee şi sudoripare, cu excepţia ***rumegătoare***lor la care sunt prezente ***glande tubulo-acinoase compuse seroase***[2,6] (fig. 4.6).

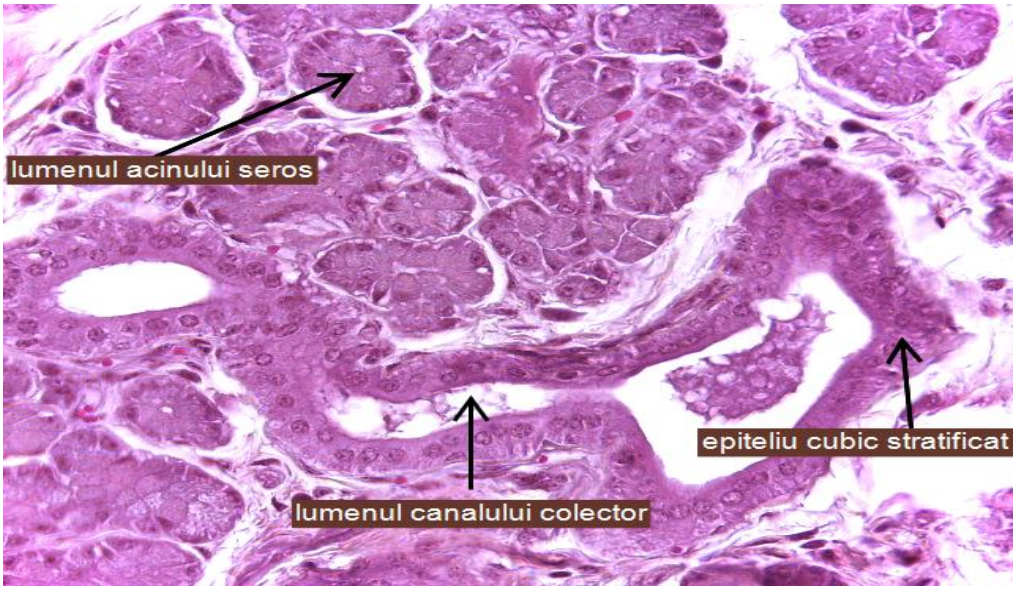



**Fig.4.6 Buză tăuraş. Glande seroase la nivelului zonei de tranziţie. Col HEA x400.**

***Palatul moale*** prezintă profund un strat de musculatură striată iar submucoasa acestuia conține numeroase glande mucoase și limfonoduli[5,6].

### 4.2.2 Limba

Este un organ muscular, acoperit de mucoasă orală, a cărei structură histologică prezintă diferențe regionale. Este specializată pentru preluarea alimentelor, recepţia senzorială în general şi gustativă în special.

Corpul limbii este constituit din benzi de muşchi striaţi de tip scheletic care se intersectează în trei planuri (fig.4.7), grupate în fascicule separate unele de altele prin țesut conjunctiv care permit diferite mişcări controlate voluntar[1,11].

Mucoasa care acoperă limba este legată ferm la stratul muscular prin *lamina propria* densă, bogată în fibre de colagen, care se continuă cu epimisiumul muşchilor linguali.

***În lamina propria a limbii se află numeroase glande seroase şi mucoase accesorii***.

***Mucoasa orală de pe fața dorsală a limbii***, are un aspect neregulat, prezentând numeroase proeminențe numite ***papile linguale***. Pe fața ventrală mucoasa este netedă, catifelată, lipsită de papile.

Pe fața dorsală, treimea posterioară este delimitată de cele două treimi anterioare printr-o linie în formă de V. Posterior acestei linii sunt situate amigdalele linguale, formate de aglomerări de limfonoduli așezați în jurul unor invaginații (cripte) ale mucoasei linguale[8,16].

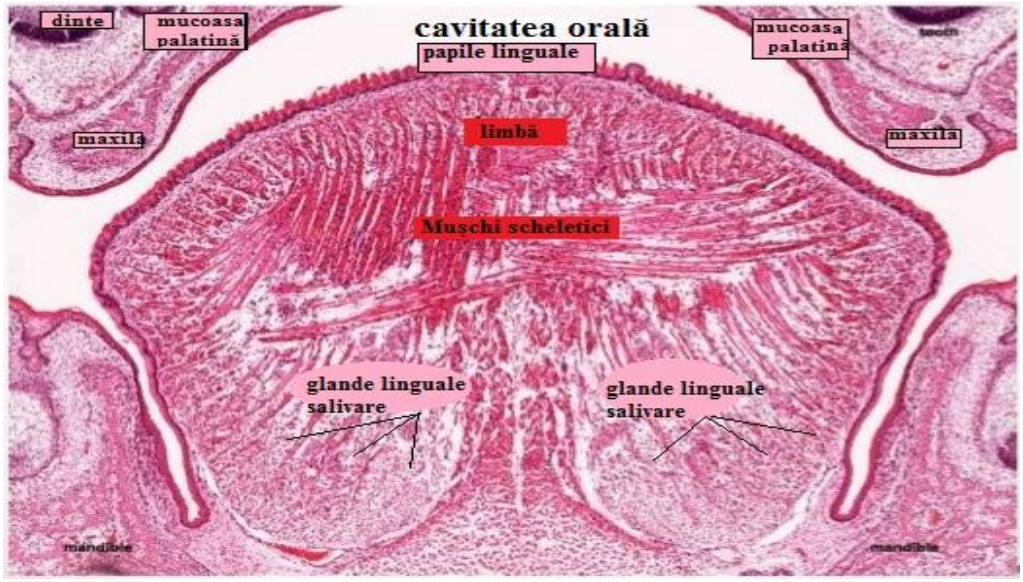



**Fig. 4.7 Secțiune prin cavitatea orală. Structura histologică a corpului limbii[22].**

***Papilele linguale*** sunt reprezentate de zone supradenivelate, formate prin expansiunea mucoasei linguale, care au forme și funcții diferite. In structura lor histologică intră ***epiteliu pavimentos stratificat cheratinizat și țesut conjunctiv din lamina propria.*** Se cunosc patru tipuri de papile linguale: filiforme, fungiforme, foliate şi circumvalate.

***Papilele filiforme***, numeroase, macroscopic au formă conică alungită, dispuse pe toată suprafața limbii. Sunt constituite dintr-un ax de ţesut conjunctiv dens, acoperit de epiteliu pavimentos stratificat cheratinizat (fig. 4.8).

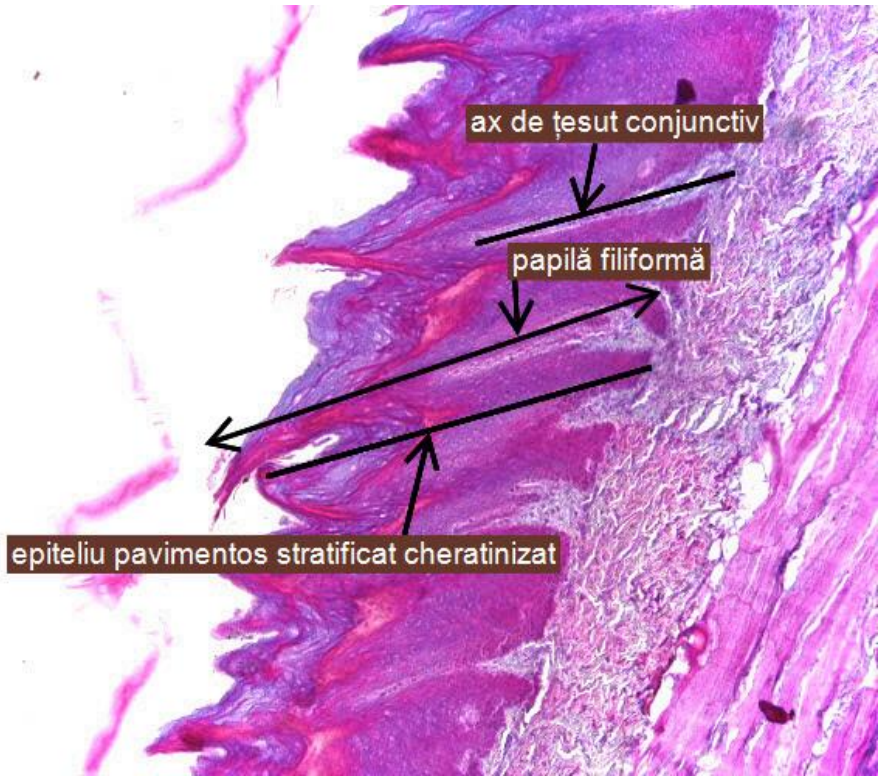



**Fig. 4.8 Limbă de iepure. Papile filiforme. Col HE x200.**

***Papilele fungiforme*** au formă de ciupercuţe. Pedicului acestora este subțire, iar porțiunea superioară este dilatată, cu suprafața netedă. Sunt împrăştiate printre cele filiforme. Structural sunt formate din ţesut conjunctiv foarte vascularizat, acoperit de epiteliu pavimentos stratificat necheratinizat.

***Papilele foliate*** sunt formate din două sau mai multe creste și șanțuri paralele. Histologic sunt structurate dintr-un ax de ţesut conjunctiv dublu sau triplu, acoperit de epiteliu pavimentos stratificat necheratinizat, dând aspect de foliole. Sunt separate de papilele vecine printr-un şanţ evident. În grosimea epiteliului pavimentos stratificat de la baza papilelor se află muguri gustativi (fig. 4.9). Sunt situate în porțiunea dorso-laterală a limbii.

Papilele circumvalate (caliciforme) sunt mari, au formă circulară iar porțiunile lor superioare sunt aplatizate și acoperă papilele linguale din jur (4.10).

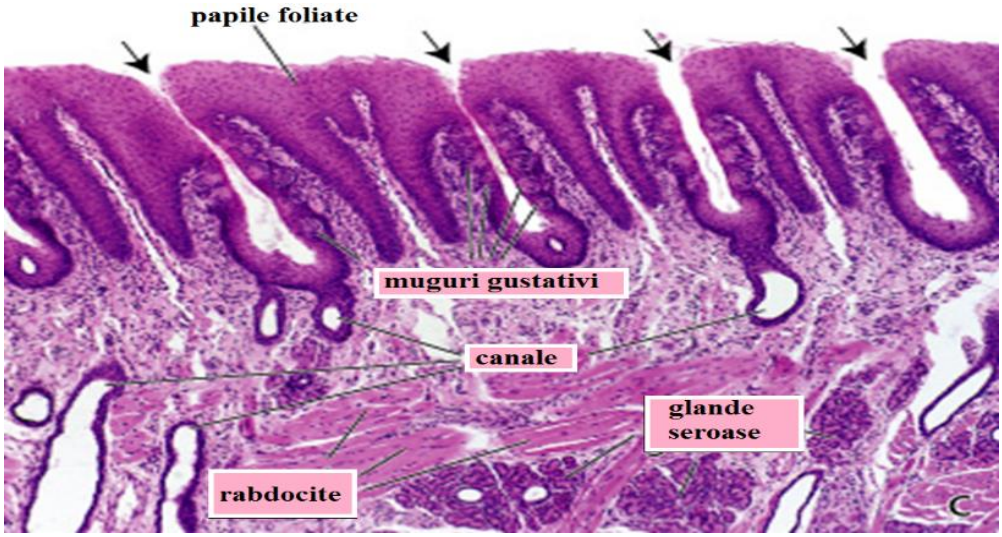



**Fig. 4.9. Limbă de porc. Papile foliate[23].**

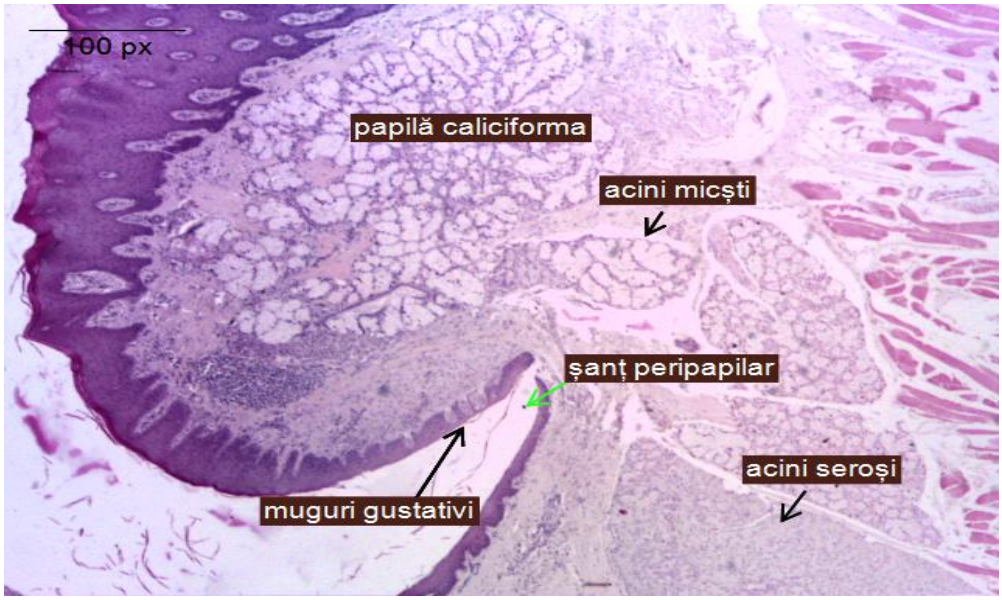



**Fig. 4.10 Limbă de iepure. Mugurii gustativi situați la baza papilei caliciforme. Glande seroase și mixte la baza papilei. Col HE x40**

Sunt situate în porțiunea posterioară a liniei V. Sunt grupate la baza limbii, în număr variabil în funcţie de specie. Spre deosebire de celelalte papile, sunt înconjurate de un şanţ peripapilar situat profund.

***Papilele circumvalate*** sunt formate din ţesut conjunctiv şi sunt acoperite de epiteliu pavimentos stratificat, în grosimea căruia, spre baza papilei sunt situaţi *mugurii gustativi* (fig.4.11)[1, 2.6].

***Prezența șanțurilor peripapilare permite un flux continuu de lichid care stimulează numeroși muguri gustativi*** de la nivelul marginii papilelor[8,9]. La baza şanţului se deschid agregate de ***glande cu secreție seroasă***, în care se află diverse enzime printre care și o lipază[8,17,18]. Aceasta previne constituirea unei pelicule hidrofobe la nivelul mugurilor gustativi care ar impiedica funcționarea lor normală. Fluxul continuu de secreție seroasă permite eliminarea particulelor alimentare din apropierea mugurilor gustativi, pentru ca aceștia să poată îndeplini rolul de procesare a noilor stimuli. Lipaza secretată de aceste glande își continuă activitatea și la nivel gastric, realizând digestia trigliceridelor alimentare (aproximativ 30%)[14,17,18]. *Secreția glandelor mucoase mici din cavitatea orală are rol similar celor seroase de pregătire a mugurilor gustativi din alte zone ale cavității pentru a răspunde acțiunii diferiților stimuli gustativi.*

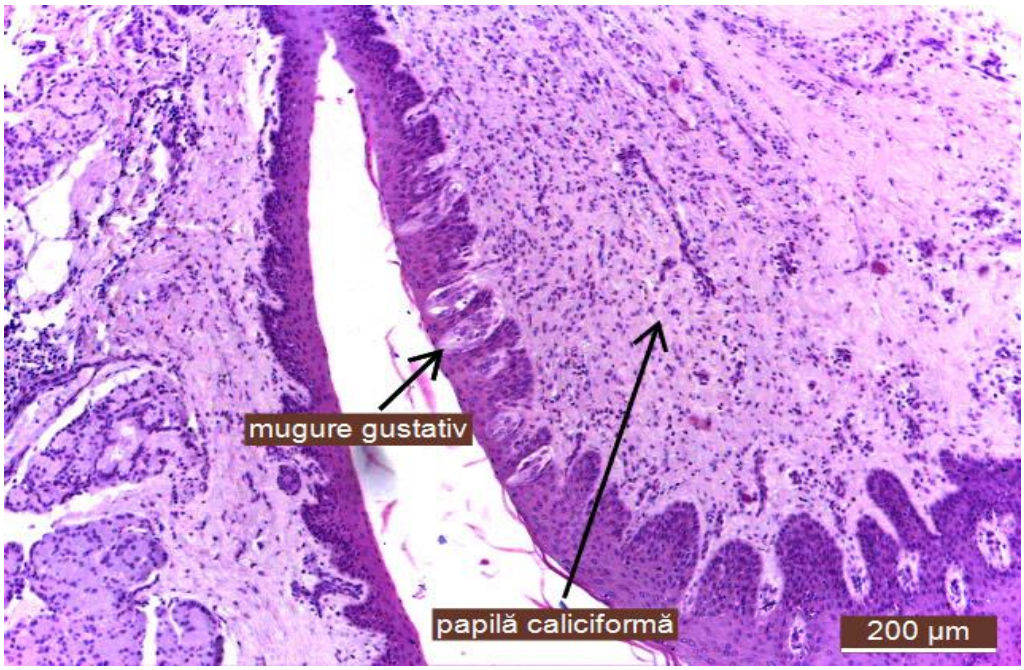



**Fig. 4.11 Papilă caliciformă de iepure cu muguri gustativi la bază. Col HEA x100.**

### 4.2.3 Mugurii gustativi

Sunt structuri specializate în ***detectarea diferitelor tipuri de gust***. Aceștia conțin celule gustative, care detectează substanțe capabile să stimuleze gustul. Ei au formă de bulb și conțin 50-100 celule. Se sprijină pe membrana bazală a mucoasei. ***Celulele de susținere sau sustentaculare*** sunt alungite, cu citoplama închisă și nucleu

intens colorat, bogat în heterocromatină. ***Celulele gustative*** au o citoplasmă deschis colorată, un nucleu ovalar, în care predomină cromatina dispersată sau eucromatina (fig. 4.12)[18,19]. La polul apical celulele de susținere și gustative delimitează un *por gustativ*. Prelungirile efilate ale celulelor gustative trec prin porul gustativ și proemină la suprafața mucoasei sub forma unor microvili. Multe dintre celulele mugurilor gustativi au rol de receptori. Celulele de susținere secretă un material amorf care înconjoară microvilii la nivelul porilor gustativi. La baza mugurilor gustativi există ***celule nediferențiate, stem***, responsabile de regenerarea tuturor tipurilor de celule care intră în structura acestuia[8,14].

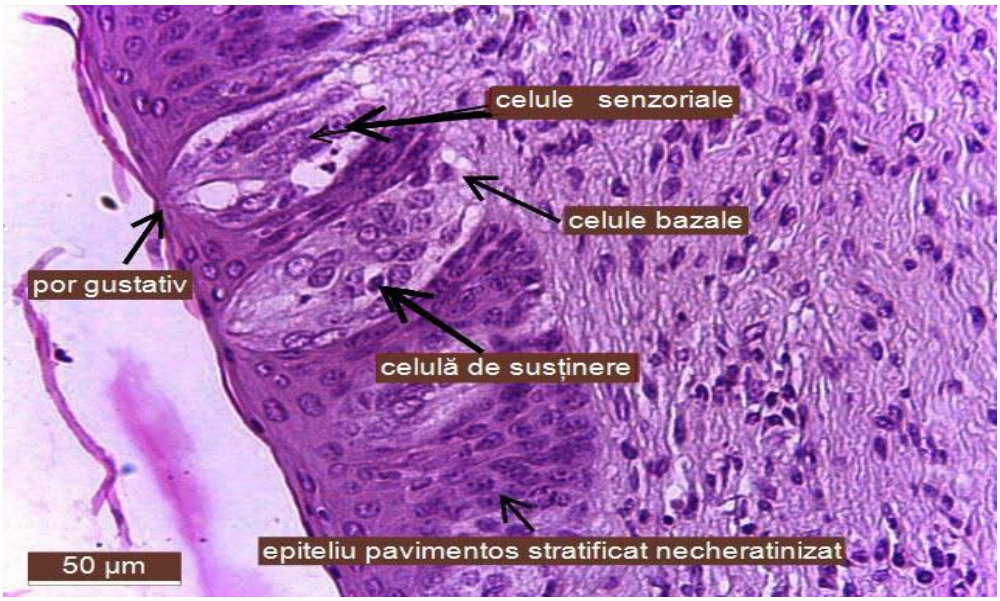



**Fig. 4.12 Muguri gustativi. Limbă de iepure. Col HEA x400.**

Substanțele vor fi percepute pentru gust dacă sunt în primul rând dizolvate în saliva, care este prezentă în cavitatea orală în timpul preluării alimentelor. Substanțele dizolvate sunt puse în contact cu celulele gustative prin porii mugurilor. Mugurii gustativi localizați în epiteliul papilelor circumvalate sunt continuu spălați de secreția apoasă produsă de glandele Ebner de la baza papilei. Secreția acestora se varsă în șanțul de la baza papilelor (peripapilar) și conține diverse substanțe dizolvate care apoi intră în porii mugurilor gustativi.

***Substanțele dizolvate în salivă stimulează microvilii celulelor receptoare și determină fie activarea unor receptori specifici (pentru gusturile dulce, amar), fie deschiderea unor canale ionice (pentru gustul sărat, acru) de pe suprafața celulelor gustative[8,18].*** In ambele cazuri are loc depolarizarea membranei celulelor gustative și eliberarea consecutivă a unor neuromediatori, care la rândul lor vor stimula fibrele nervoase aferente adiacente celulelor gustative și vor fi prelucrate de neuronii gustativi din aria sistemului nervos central. Se presupune că fiecare stimul gustativ generează un

model unic de activare a unui număr mare de neuroni, ceea ce explică discriminarea sensibilității gustative. ***Receptorii gustului amar identificați relativ recent aparțin unei clase care cuprinde un numar de 40-80 tipuri de receptori***[8].

Cea mai importantă funcție a limbii în timpul procesării alimentelor este de percepție a gustului, de a asista masticația, deglutiția alimentelor sub formă de bolus. Aici se percep cele patru senzații de gust de bază: sărat, amar, acru și dulce. Senzațiile de gust sunt percepute astfel: vârful limbii este mult mai sensibil pentru dulce și sărat; porțiunea posterioară pentru amar, iar pe lateralele limbii pentru acru [14, 17].

## 4.3 Faringele

Este un conduct musculo-membranos, comun aparatului digestiv şi respirator, făcând legătura pe de o parte între cavitatea orală şi esofag, iar pe de altă parte între cavităţile nazale şi laringe, motiv pentru care, histologic se împarte în trei zone: orofaringe sau segmentul epiesofagian, nasofaringe şi laringofaringe. Este format din mucoasă, submucoasă, musculoasă şi adventiţie (ţesut conjunctiv lax)[2, 13,17].

Epiteliul mucoasei are structură diferită în cele trei zone:

- ***pavimentos stratificat de tip bucal, în orofaringe*** şi

-***pseudostratificat ciliat (de tip respirator) în segmentul retronazal*** (în nazo- şi laringofaringe).

*Lamina propria* este bogată în glande salivare mucoase mici situate într-un țesut conjunctiv dens[9,15].

Infiltraţiile limfoide în orofaringe se aglomerează sub forma tonsilelor faringiene (amigdalele).

***Submucoasa*** este constituită dintr-o aponevroză fibroasă, pe care se inseră muşchii faringieni.

***Musculoasa*** este formată din rabdocite, dispuse pe două straturi: circular intern şi longitudinal extern, care în unele regiuni devine oblic. Stratul muscular se află în continuarea laminei propria[1,2].

### 4.4 Structura histologică a dintelui

Fiecare dinte poate fi divizat în două segmente: ***coroana*** (regiunea supragingivală) şi dintr-una sau mai multe ***rădăcini*** (fig. 4.13) cu inserție subgingivală care asigură fixarea dinților într-o fosetă osoasă numită alveolă dentară. ***Coroana*** este porţiunea proiectată în cavitatea orală şi este protejată printr-un strat extrem de dur, mineralizat, numit ***email sau smalț***, care o acoperă în întregime. ***Rădăcina*** este acoperită de un alt strat de țesut dur mineralizat, numit ***cement*** care este mai gros către apexul rădăcinii. Aceste două învelișuri dentare se unesc la nivelul gâtului sau coletului[16,19].

***Structura internă a dintelui*** este formată dintr-un material calcificat numit ***dentina***, care inconjoară și delimitează spațiul din centrul dintelui numit ***caviatea pulpară*** (fig.4.14), care prezintă ***o porțiune coronară sau camera pulpară și una***

***radiculară sau canalul radicular.*** Acesta se întinde pâna la vârful rădăcinii dintelui unde se află un orificiu prin care trec vasele sanguine, limfatice și nervii pulpari numit ***foramen apical***. ***Ligamentul periodontal*** este constituit din țesut conjunctiv fibros, ale cărui fibre de colagen se inseră cu un capăt de cimentul radicular și cu celălalt de țesutul osos alveolar, asigurând fixarea fermă a dintelui în alveola osoasă corespunzatoare[2,8,17].

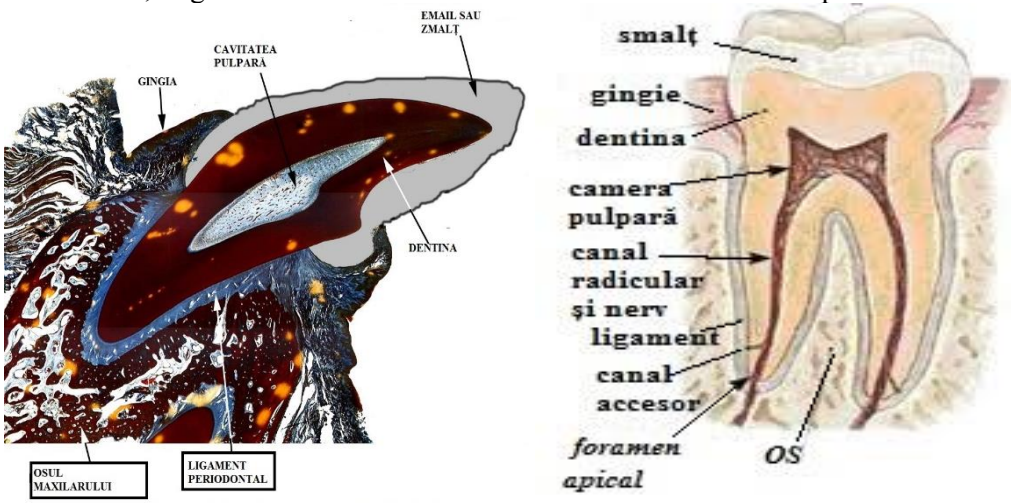



**Fig. 4.13 Structura dintelui (a)[24] ; b[38]**

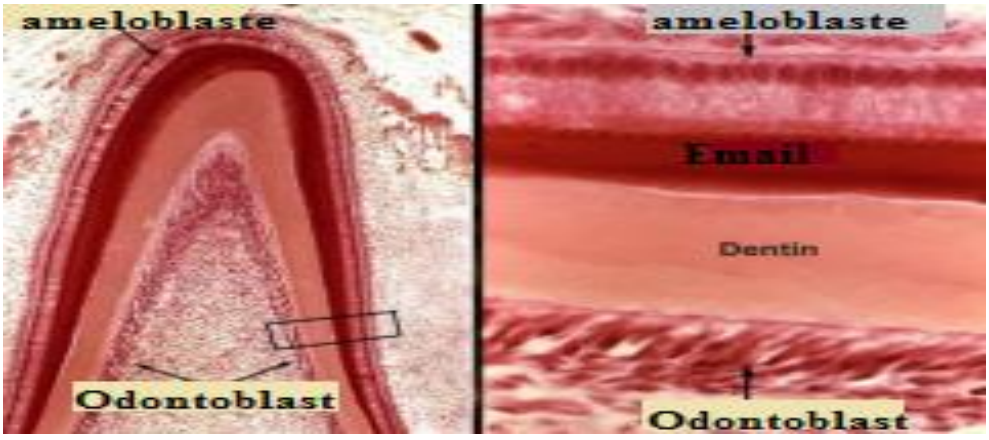



**Fig. 4.14 Coroana dintelui[25].**

***Dentina*** are o duritate mai mare decât a țesutului osos datorită conținutului mare de ***săruri de calciu (70% din greutatea uscată a dentinei).*** În structura dentinei intră fibre de ***colagen tip I, glicozoaminoglicani, fosfoproteine și săruri de calciu sub formă de cristale de hidroxiapatită. Secreția matricei organice a dentinei este realizată de odontoblaste, care căptușesc suprafața internă a dintelui***[1,4,8].

***Odontoblastul este celulă prismatică***, cu nucleul localizat bazal și prezintă granule de secreție în citoplasma apicală (fig.4.15; 4.16). De la nivelul polului apical

odontoblastele emit prelungiri ramificate subțiri numite și procese odontoblastice (fibrele Tomes) care pătrund perpendicular în profunzimea dentinei. ***Matricea secretată inițial de odontoblaste nu este mineralizată și este numită predentină***. Mineralizarea se produce prin secreția de către odontoblaste a unor vezicule matriceale, care au un conținut mare de ioni de calciu și fosfor. ***Veziculele matriceale induc apariția unor cristale fine de hidroxiapatită, care formează nuclee de mineralizare a fibrilelor de colagen adiacente. Dentina complet formată prezintă canaliculele dentinale de forma literei S, în care pătrund prelungirile odontoblastelor***[17,18]**.**

Dentina este sensibilă la stimulii termici (temperaturi extreme), traumatisme și pH acid; în urma perceperii acestora senzația este dureroasă***. Terminațiile nervoase de la nivelul dentinei sunt reduse numeric și nemielinizate.*** Se pare că stimulii amintiți determină mișcarea lichidelor din interiorul canaliculelor dentinale care stimulează terminațiile nervoase localizate în apropierea proceselor odontoblastice[8,19].

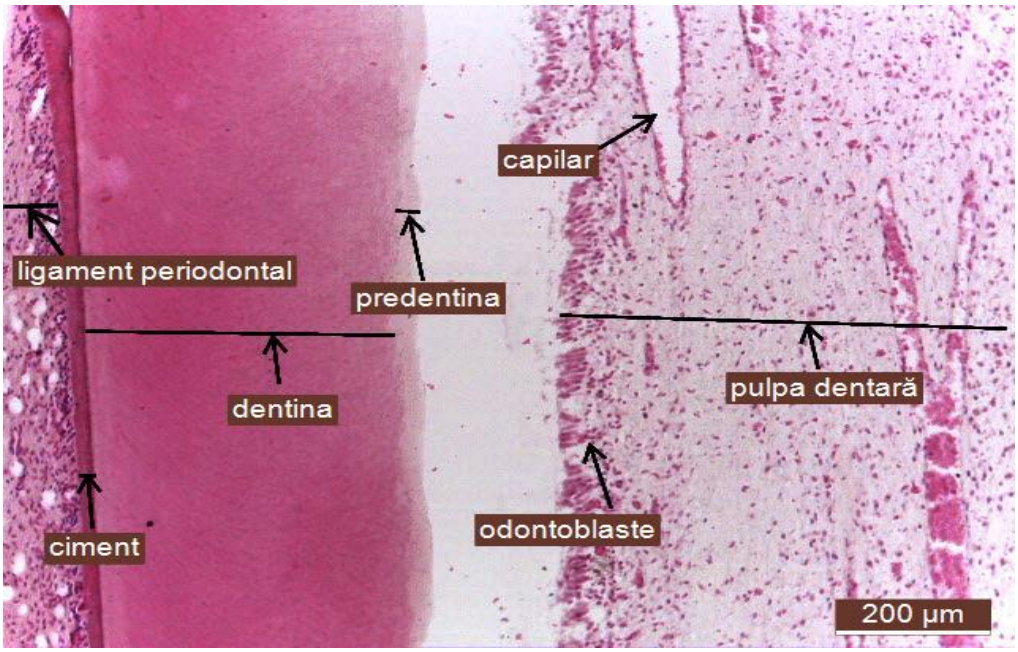



**Fig. 4.15 Structura histologică a dintelui de porc. Col HE x100.**

***Smalțul dentar sau emailul este cel mai dur țesut din organism, fiind format din compuși minerali (96%), pâna la 1% material organic și 3% apă***. Dintre componentele minerale ale smalțului cristalele de hidroxiapatită constituie cea mai mare parte. Anumiți ioni (stronțiu, magneziu, plumb, fluor) pot fi încorporați în structura lui, dacă sunt prezenți în timpul procesului de sinteză[1,2,3].

***Smalțul este sintetizat de amelobalste*** *(fig. 4.17),* celule prismatice cu origine ectodermică, în timp ce restul elementelor structurale ale dinților iau naștere din mezoderm și crestele neurale. ***Matricea organică a smalțului este formată din***

***proteine speciale numite amelogenine și emailine*** (rolul lor este mai puțin cunoscut)[8,17].

**Fig. 4.16 Structura histologică a dintelui de porc. Col HE x400**

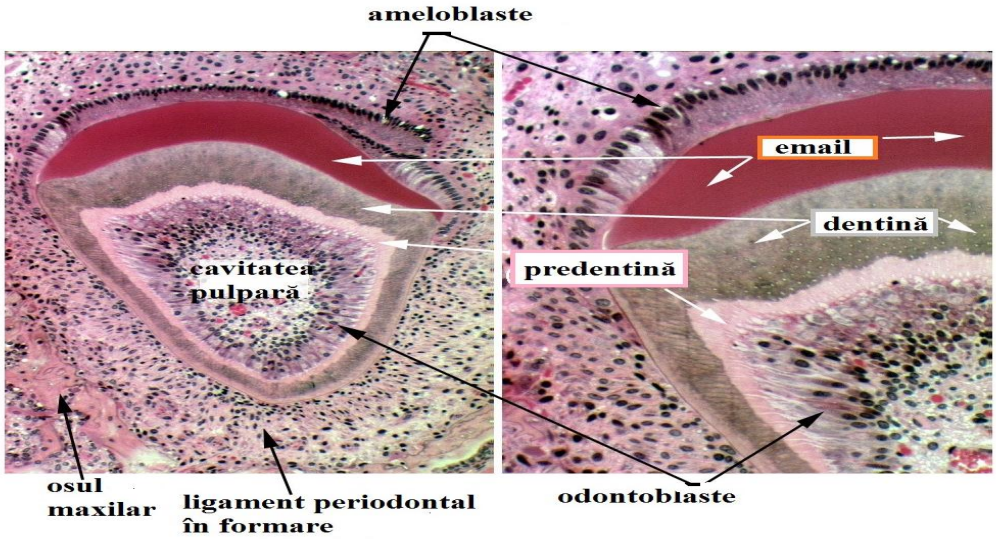



**Fig. 4.17 Dezvoltarea dinților[26].**

În structura smalțului intră coloane alungite sau prisme de smalț unite printr-o substanță interprismatică. Atât ***prismele cât și materialul interprismatic prezintă cristale de hidroxiapatită***. Prismele ocupă întreaga grosime a stratului de smalț, au un traiect sinuos și sunt dispuse în grupuri, ceea ce le asigură calități mecanice deosebite[14,19].

***Ameloblastele*** sunt celule cilindrice înalte (fig. 4.18), cu numeroase mitocondrii dispuse infranuclear, RER și complex Golgi bine dezvoltat situat supranuclear. Apical, prezintă o prelungire numită Tomes, unde apar un număr mare de granule de secreție care conțin proteinele matricei smalțului. După finalizarea sintezei smalțului ameloblastele formează un epiteliu protector care acoperă coroana dentară pâna în momentul erupției dinților, prevenind apariția unor defecte ale stratului de smalț[1,2].

***Pulpa dentară*** este formată din ţesut conjunctiv lax, care înlocuieşte mezenchimul primitiv. Acest ţesut conţine în special ***odontoblaste, fibroblaste stelate, fibre de colagen şi foarte multă substanţă fundamentală, în care predomină glicozoaminoglicanii.*** Pulpa dentară conţine o reţea bogată de capilare, provenite din arteriole, care pătrund prin canalul dentar. Este bogat inervată, prin plexuri ale nervilor mielinizaţi, din care se desprind ***fibrele fine nemielinizate***, care se extind în stratul odontoblastelor. Se sugerează că procesele odontoblastelor au rol de receptori senzoriali[7,18].

***Paradonțiul este format din structuri anatomice care au rol în fixarea dinților în oasele maxilar și mandibular. Acestea sunt reprezentate de: cement, ligamentul periodontal, țesutul osos alveolar și gingia***.

***Cementul acoperă dentina radiculară***. Structura cementului este asemănătoare cu a țesutului osos deși nu conține sisteme haversiene și vase sanguine. Are o consistenţă dură, fiind un material organic calcificat, asemănător matricei osoase. Este produs de *cementocite*. Stratul de cement este mai gros în porțiunea apicală a rădăcinii unde se afla cementocite, situate în spații lacunare. Cementocitele nu comunică între ele prin canalicule și nutriția lor este asigurată de ligamentul periodontal. ***Activitatea metabolica la nivelul cementului este mai redusă comparativ cu a țesutului osos***. Reacția cementului la diferiți stimuli este asemănătoare țesutului osos; se poate produce resorbție sau neosinteză tisulară [1,8.18].

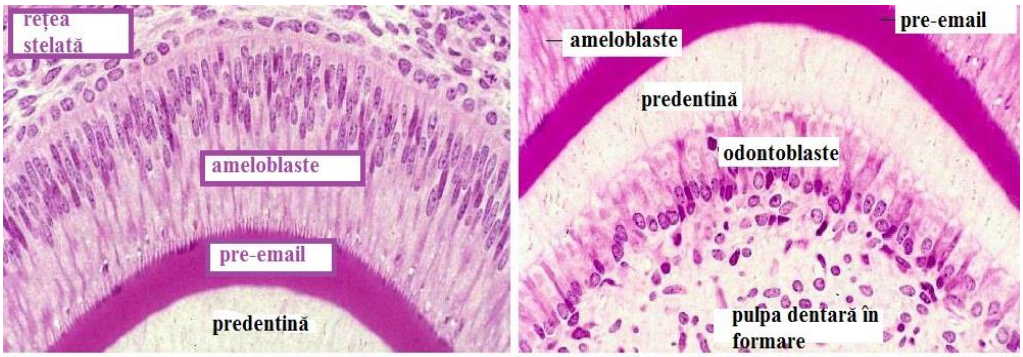



**Fig. 4.18 Structura histologică a dintelui în formare[27].**

**Ligamentul periodontal** ***este format dintr-un tip special de țesut conjunctiv*** ale cărui fibre penetrează cementul rădăcinii dentare și se inseră la nivelul pereților osoși ai alveolei, ceea ce permite mișcarea limitată. Fibrele ligamentului sunt orientate astfel încât să reziste presiunilor realizate în timpul masticației, prevenind transmiterea

presiunii la nivel osos și implicit resorbția osoasă corespunzatoare zonei de presiune în cazul masticației alimentelor. ***Fibrele de colagen din structura ligamentului periodontal prezintă o rată crescută de reînnoire colagenică, un conținut semnificativ de colagen solubil și glicozoaminoglicani interfibrilar***[8,19].

Țesutul osos alveolar este imatur. Multe fibre de colagen ale ligamentului periodontal sunt grupate în fascicule care penetrează stratul de cement și țesutul osos alveolar formând o punte între cele două structuri (fibre Sharpey). Vasele sanguine din structura osului alveolar pătrund în interiorul ligamentului periodontal, de-a lungul rădăcinii dintelui (fig.4.19). O parte dintre vasele sanguine și fibrele nervoase pătrund prin orificiul apical al rădăcinii și se distribuie pulpei dentare[4,7].

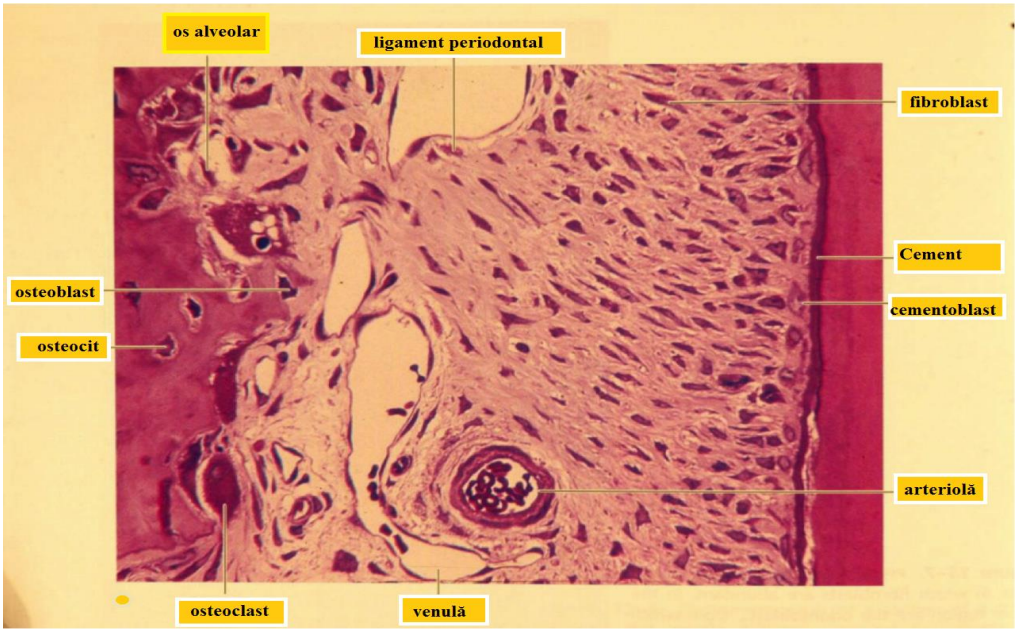



**Fig. 4. 19 Structura histologică a ligamentului alveolo-dentar [28].**

***Gingia este o mucoasă aderentă la periostul oaselor maxilar și mandibular.*** Mucoasa este formată dintr-un epiteliu pavimentos stratificat și o lamina propria care conține numeroase papile formate din țesut conjunctiv. ***Epiteliu mucoasei gingivale conține și o zonă ultraspecializată (epiteliu joncțional) care aderă la smaltul dentar prin intermediul unei cuticule asemănătoare unei membrane bazale groase***. Celulele epiteliale se atașează de această cuticulă prin hemidesmozomi. Între smalț și epiteliul mucoasei gingivale se află șanțul gingival care înconjoară complet baza coroanei[1,8,18].

## 4.5 Esofagul

Este un conduct muscular care transportă bolul alimentar de la nivelul cavității orale (bucale) în stomac și previne refluxul conținutului gastric. Transportul bolului

alimentar se realizează prin contracții peristaltice și prin relaxarea sfincterelor esofagiene (superior și inferior) fenomene realizate sub controlul reflexelor și a sistemului nervos vegetativ[1,14].

Esofagul este localizat posterior traheei și în mediastinul cavității toracice. Când esofagul este gol, lumenul prezintă numeroase pliuri longitudinale temporare ale mucoasei care permit distensia esofagului în timpul trecerii bolului alimentar.

***Histologic este format din mucoasă, submucoasă, musculoasă şi adventiţie în zona prediafragmatică, respectiv seroasă în zona postdiafragmatică***. ***Epiteliul mucoasei este pavimentos stratificat necheratinizat, gros, cu rol protector.*** Lamina propria conţine agregate limfoide cu dispoziție difuză și *muscularis mucosae* (fig. 4.20)***. Submucoasa*** este relativ subţire, bogată în fibre elastice, care permit distensia în timpul trecerii bolului alimentar. Conţine glande mucoase, similare glandelor salivare (fig. 4.21; 4.22). ***Secreția mucoasă a glandelor este condusă prin canalele excretorii, prin epiteliu, la suprafață pentru a lubrefia lumenul esofagului***[4,6,9].

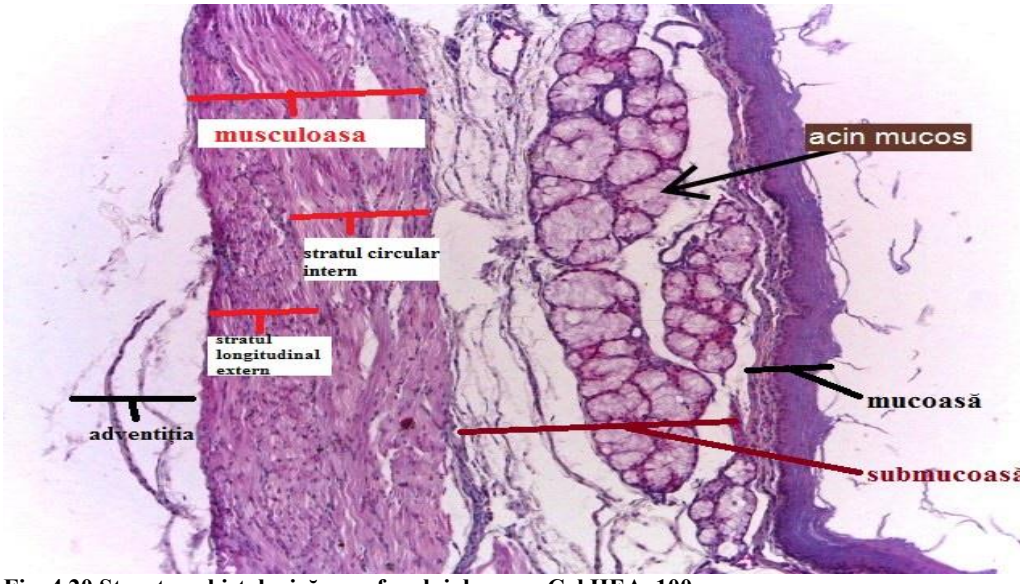



**Fig. 4.20 Structura histologică a esofagului de porc. Col HEAx100.**

***Musculoasa*** în treimea anterioară este formată din fibre musculare striate de tip scheletic, iar în rest din fibre musculare netede, aşezate pe două straturi: circular intern şi longitudinal extern. Fibrele musculare netede în zona epigastrică formează sfincterul esofagian inferior.

În cavitatea toracică esofagul este înconjurat numai de țesut conjunctiv care este numit adventiție. În cavitatea abdominală mezoteliul acoperă țesutul conjunctiv exterior și formează seroasa. Țesutul conjunctiv însoțește vasele şi nervii[5,13]. ***Funcțiile esofagului***.

Funcția esențială a esofagului este de a conduce lichidele sau bolul alimentar de la cavitatea bucală în stomac. Pentru aceasta lumenul este căptușit cu epiteliu

pavimentos stratificat necheratinizat. La această funcție participă și glandele localizate în țesutul conjunctiv al submucoasei.

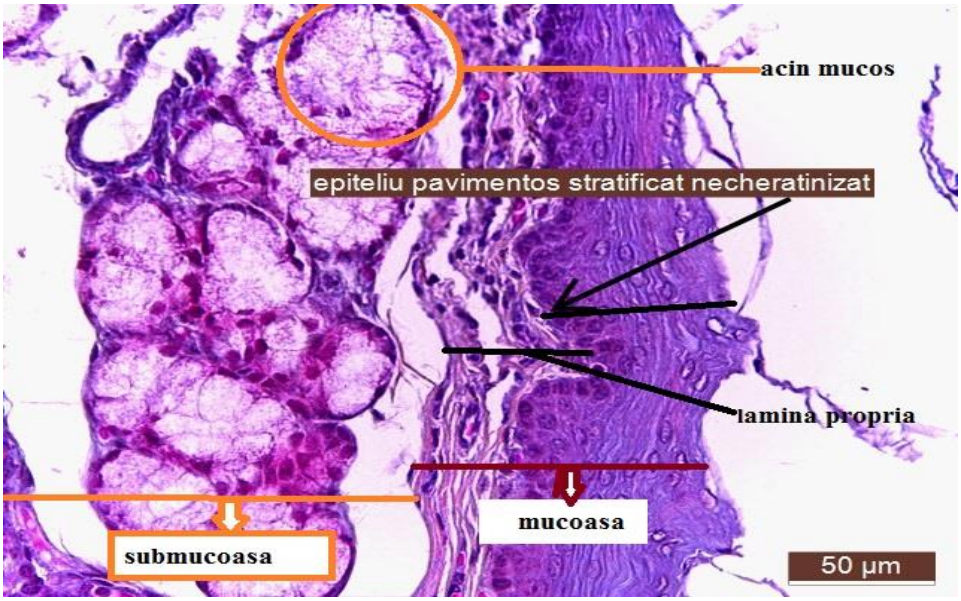



**Fig. 4.21 Esofag de porc. Mucoasa și submucoasa. Col HE x400**

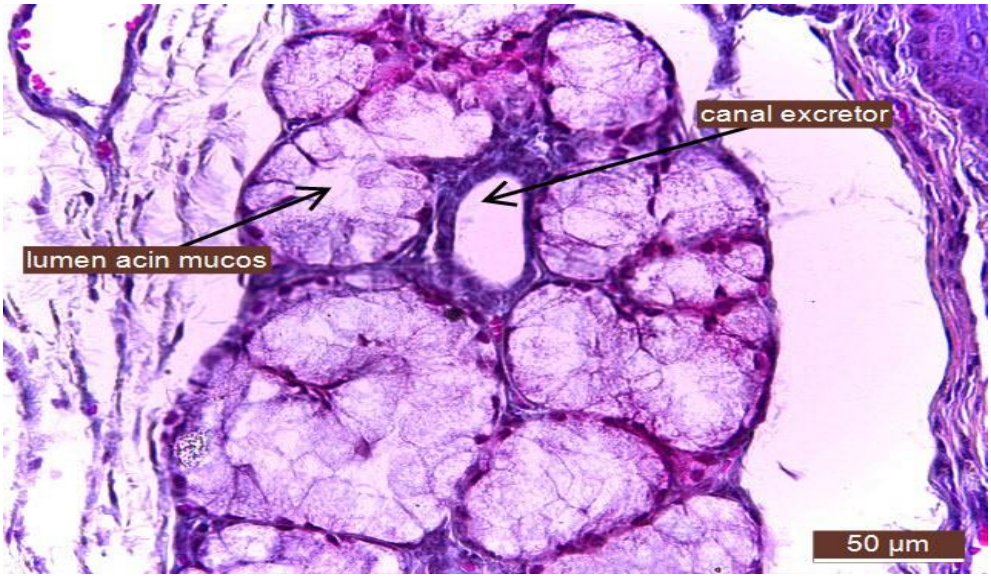



**Fig. 4.22 Esofag de porc. Acini mucoși din submucoasa esofagului. Col HEA x400**

Bolul alimentar este mișcat de la începutul până la finalul esofagului prin contracția peristaltică a musculaturii. La capătul terminal sfincterul muscular gastro-esofagian are rol de constricție și previne regurgitarea în esofag a materialului

deglutit[12,14]. Regurcitarea patologică determină îmbolnăviri: esofagită, bronhopneumonie *ab ingestis.*

### 4.5.1 Guşa (ingluvia)

Este o dilataţie a esofagului specifică păsărilor (cu excepția struțului) cu rol de rezervor de hrană. Este ***formată din mucoasă, submucoasă, musculoasă şi adventiţie***, cu structură asemănătoare esofagului (fig. 4.23), cu deosebirea că glandele din submucoasă lipsesc, fiind prezente doar în zona joncţiunii cu esofagul[2,4].

Submucoasa este formată din ţesut conjunctiv lax, bogat în fibre elastice, care permit distensia ingluviei.

Musculoasa prezintă pe lângă cele două straturi întâlnite la esofag (circular intern şi longitudinal extern) un strat plexiform, care-i permite distensia[5,13].

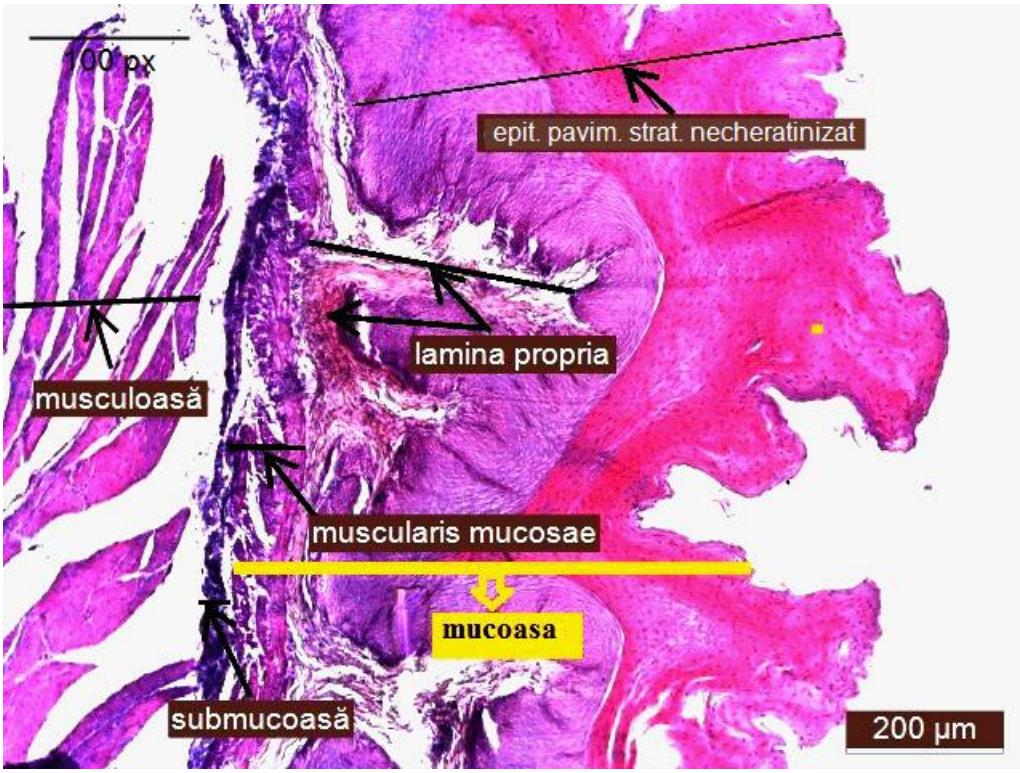



**Fig. 4.23 Structura histologică a ingluviei la pui de găină. Col. HEA x100.**

*La porumbei epiteliul mucoasei ingluviale prezintă o adaptare specifică. În perioada clocitului, atât la femelă cât şi la mascul acesta proliferează, producând o secreţie asemănătoare laptelui (lapte de porumbel), foarte importantă pentru hrănirea puilor în primele două săptămâni de viaţă*[5,6].

### 4.6 Stomacul la rumegătoare

Este policompartimentat, reprezentat de: ***rumen, rețea și foios numite și prestomace sau compartimente pregastrice şi cheag sau stomacul propriu-zis***.

Peretele este constituit din: mucoasă, submucoasă, musculoasă şi seroasă.

Mucoasa primelor trei compartimente se caracterizează prin prezenţa ***papile****lor*, proiectate către lumen, în interiorul cărora se află ţesut conjunctiv foarte bine vascularizat, conţinând fibre fine de colagen şi elastice. Epiteliul mucoasei este de tip ***pavimentos stratificat, cheratinizat***, cu grosime variabilă, straturile nefiind uşor identificabile. Celulele stratului cornos sunt mai mărite în volum la baza papilei şi aplatizate la vârf (fig. 4.24).

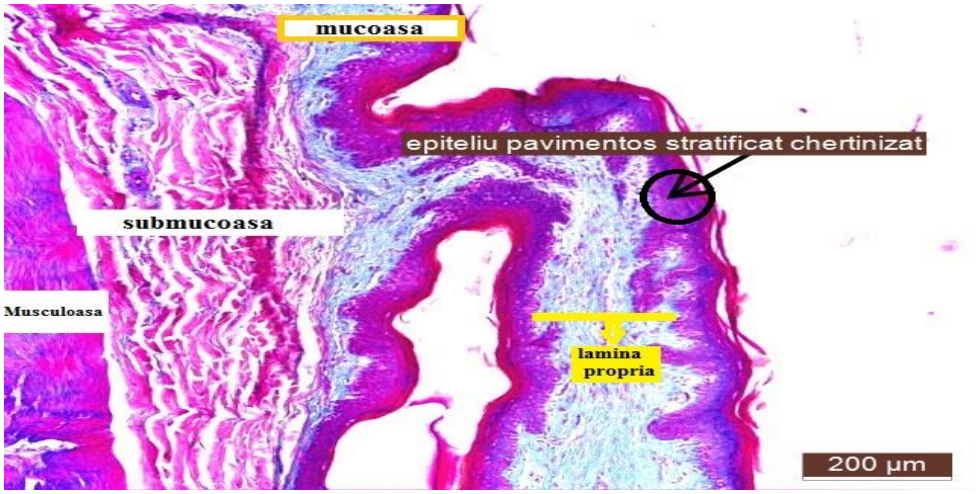
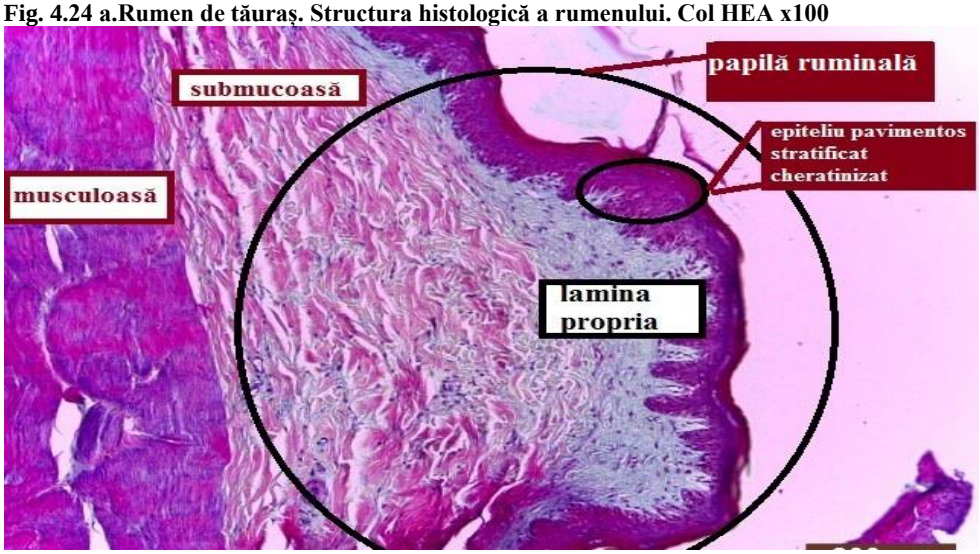



**Fig. 4.24 a.Rumen de tăuraș. Structura histologică a rumenului. Col HEA x100**




**154Fig. 4.24b. Rumen de tăuraș. Structura histologică a rumenului. Col HEA x100**

***Mucoasa este lipsită de glande şi ţesut limfoid***.

*Lamina propria* a mucoasei este tipic bogată în fibre elastice, se continuă cu ale submucoasei şi al axului papilelor[1,2,4].

Papilele, formate prin plierea mucoasei, se disting macroscopic la primele trei compartimente. La nivelul *rumenului*, musculatura netedă se aglomerează la nivelul *pilierilor*, având au rol important în motilitatea organului. ***Papilele ruminale sunt formate din epiteliu pavimentos stratificat cheratinizat şi lamina propria, bogată în fibre elastice***[1,6] .

***Reţeaua*** are o structură histologică asemănătoare rumenului, dar pliurile mucoasei formează un desen similar fagurelui, constituit din ***papile primare, secundare şi terţiare*** *(fig. 4. 25).* ***Comparativ cu papilele ruminale, acestea prezintă fibrele musculaturii mucoasei în axul central*** (fig. 4.26). Celulele fagurelui reţin diverse corpuri străine indigeste (metalice), care pot perfora reţeaua, explicând predispoziţia rumegătoarelor la *reticuloperitonită traumatică*[1,2,4].

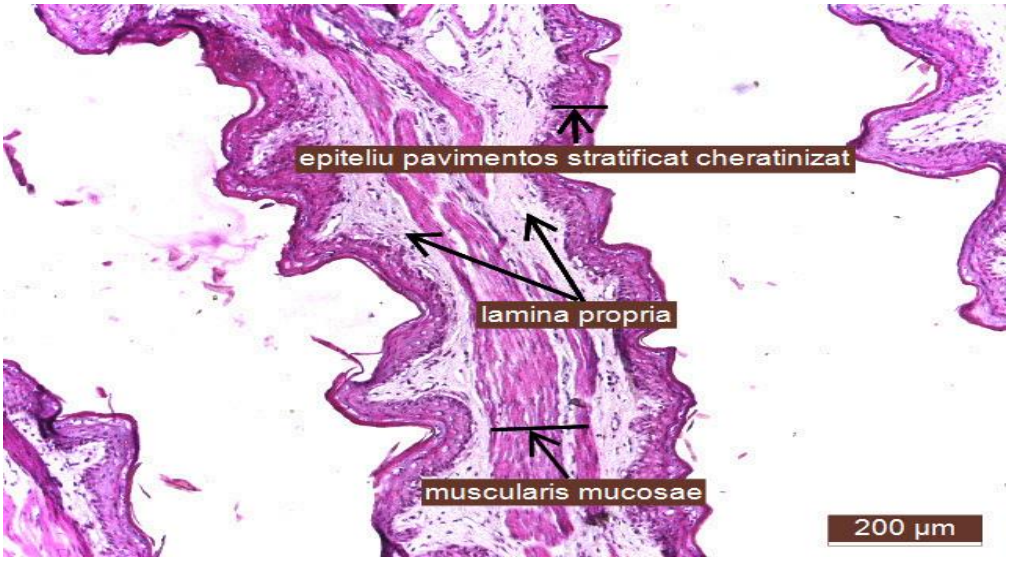



**Fig. 4.25 Rețea de vacă. Structura histologică a lamei rețelei. Col HE x100.**

***Foiosul*** are mucoasa foarte pliată, aşezată asemănător foilor, fiind de două tipuri: primare, înalte şi secundare, mai scunde, situate la baza celor primare. Acestea au rol important în absorbţia apei din conţinutul prestomacelor și în pasajul spre cheag (stomacul propriu-zis). ***Lamele foiosului conţin în axul central trei straturi de fibre musculare netede (fig. 4.27). La cele provenite din musculatura mucoasei se adaugă fibrele musculare ale stratului circular intern al tunicii musculare***[1,5.6].

Compartimentele pregastrice au rol de depozitare și prelucrare primară a furajelor grosiere, sub influența microsimbionților. După rumegare bolul mericic trece direct în cheag unde are loc digestia parțială specifică.

*Cheagul* are structură histologică similară cu stomacul de la monogastrice[6,13].

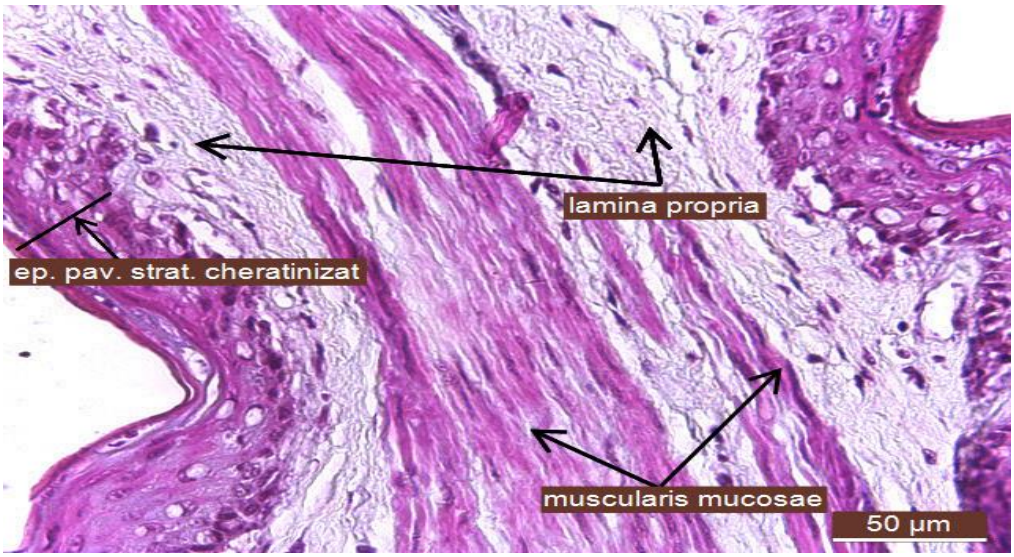



**Fig. 4.26 Rețea de vacă. Structura histologică a lamei rețelei. Col HE x400.**

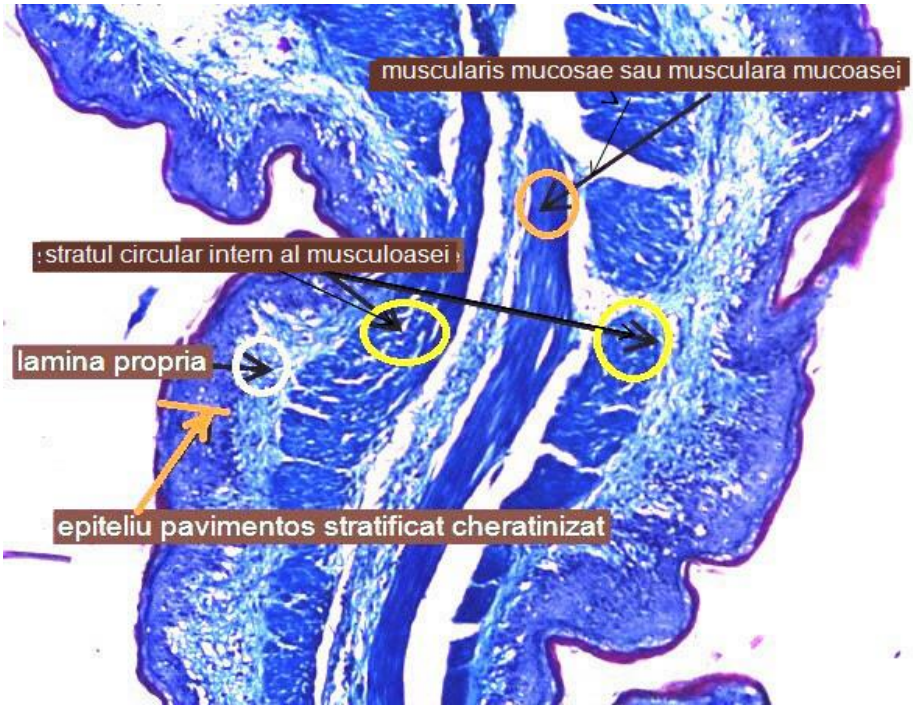

muscularis mucosae sau musculara mucoasei
stratul circular intern al musculoasei
lamina propria
epiteliu pavimentos stratificat cheratinizat

**Fig. 4. 27 Foios de tăuraș. Structura histologică a foiosului. Col HEA x100.**

### 4.7 Stomacul la păsări

Are o structură specifică, fiind format din două compartimente: *proventricul (stomacul glandular)* şi *ventricul* (*stomacul muscular* sau *pipota*).

***Proventriculul*** are mucoasa foarte dezvoltată, conţinând ***infundibuli gastrici***, la baza cărora se deschid glande tubulare simple, secretoare în principal de mucus. La baza acestora se află *muscularis mucosae*. În lamina propria, sub *muscularis mucosae* sunt situate ***glandele proventriculului, formate din aglomerări de glande compuse sau saciforme, constituite din tubuloase simple dispuse radiar***[4,5,6] (fig. 4.28; 4.29).

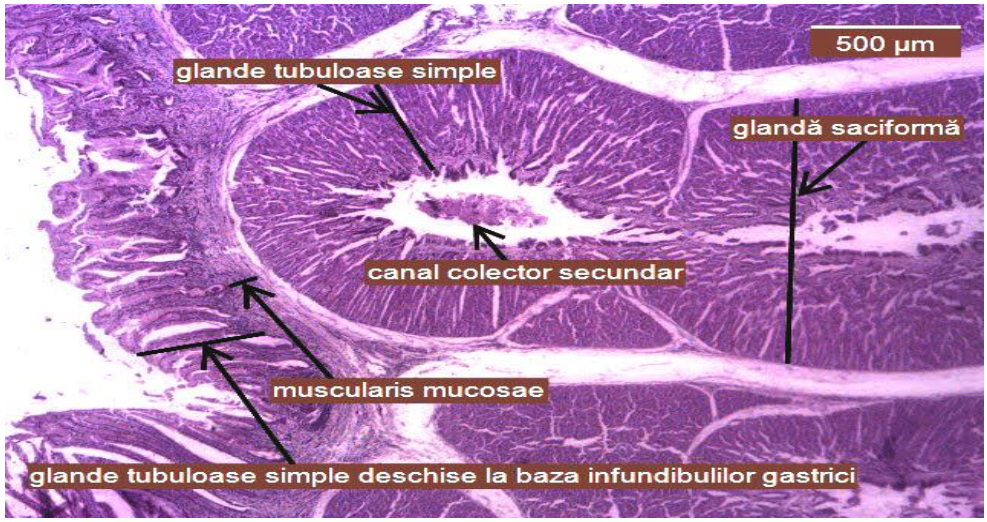



**Fig. 4.28 Proventricul de găină. Col HEA x40**

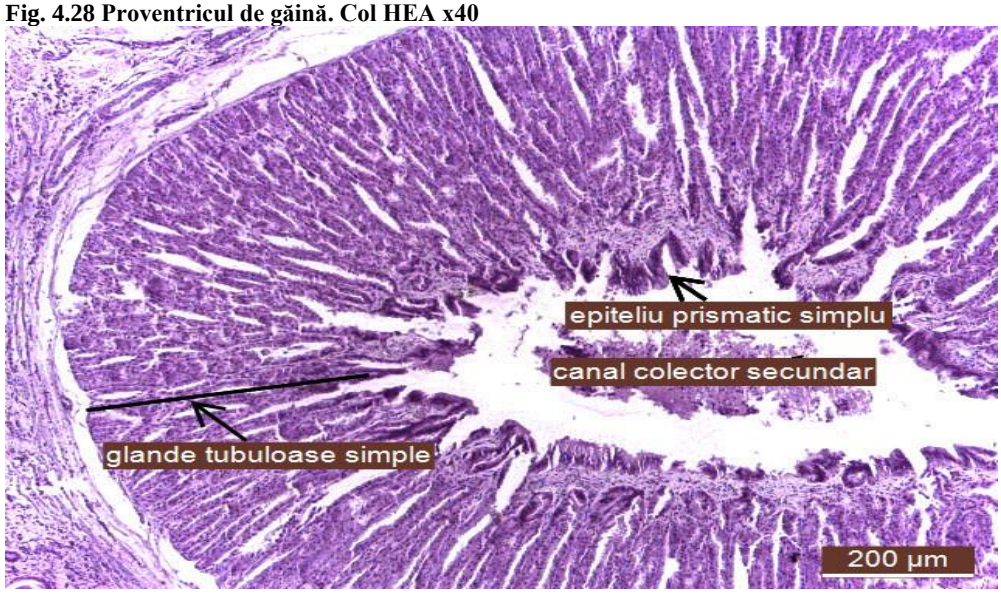



**Fig. 4.29 Proventricul de găină. Glanda saciformă. Col. HEA x100.**

Glanda saciformă este acoperită de ţesut conjunctiv delicat. Celule glandelor tubuloase simple sunt cubice, implicate atât în secreţia enzimelor- ***pepsinogen, cât şi a acidului clorhidric din sucul gastric***[6]. Se poate conchide că la pasăre celulele glandulare reprezintă combinarea structurală a celor două tipuri întâlnite la mamifere: principale şi parietale[6]. Secreţia celulelor este exocitată în ***canalul colector terţiar***, condusă apoi în ***canalul colector secundar*** situat în centrul glandei saciforme. Mai multe canale secundare se reunesc într-un ***canal colector central***, care se deschide la suprafaţa mucoasei la nivelul unor papile[4].

***Canalele principale şi secundare sunt căptuşite de epiteliu prismatic, cu celule elaboratoare de mucus***.

La baza glandelor saciforme se găseşte un alt strat din *muscularis mucosae.*

***Submucoasa*** este constituită dintr-o bandă fină de ţesut conjunctiv fibros, greu distinctibilă în anumite zone.

***Musculoasa*** este formată din leiocite, dispuse pe două straturi: circular intern şi longitudinal extern, între care este situat plexul nervos Auerbach[5,6].

***Ventriculul (stomacul muscular, pipota)*** se caracterizează prin dezvoltarea pronunţată a musculoasei, având rol de mărunţire a hranei (păsările fiind lipsite de dinţi). La exterior se evidenţiază seroasa, sub care este situat un strat aponevrotic, format din fibre de colagen paralele, printre care se evidenţiază fibroblaste. Acest strat este mai dens în porţiunea centrală, constituind stratul tendinos, care se continuă cu ***musculoasa***[4,6]. Aceasta este alcătuită din ***3 straturi: longitudinal extern, subţire; circular mijlociu, cel mai dezvoltat şi oblic intern***.

***Submucoasa*** este formată din ţesut conjunctiv, vascularizat. ***Mucoasa*** este structurată dintr-***un epiteliu şi o lamina propria densă, în care se evidenţiază glande tubuloase simple, cu traiect uşor sinuos, grupate câte 10-30, grupurile fiind separate prin ţesut conjunctiv***[1,2] (fig. 4.30; 4.31).

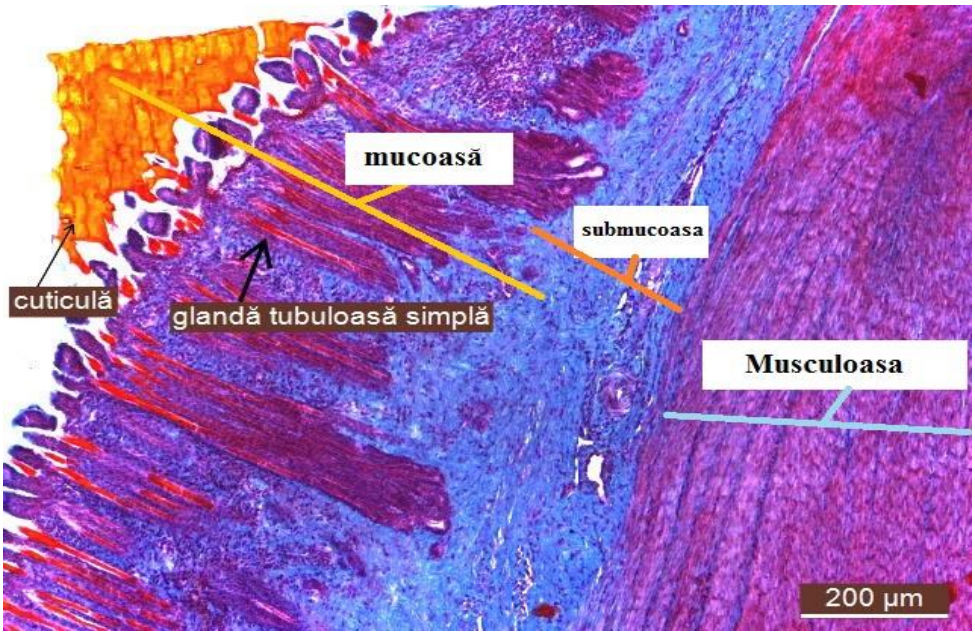



**Fig. 4.30 Stomac mecanic de găină. Col HEAx100**

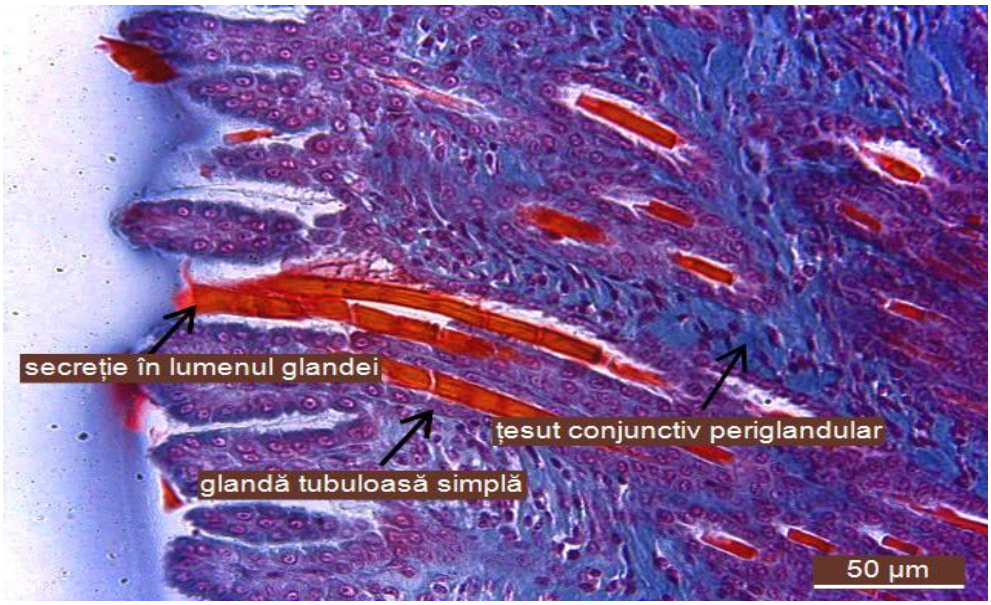



**Fig. 4.31 Stomac muscular de găină. Col HEA x400**

***Epiteliul glandelor este format din: celule cubice***, la bază; principale, pe toată lungimea şi argirofile. La suprafaţa epiteliului este situată o membrană specifică,

***cuticula,*** aderentă la stratul celulelor tubuloase. Aceasta este elaborată prin exfolierea celulelor de la suprafaţa epiteliului, care sunt încorporate într-o matrice proteică, asemănătoare cheratinei, foarte rezistentă, secretată de celulele principale ale glandelor tubuloase[4,6].

Trecerea de la proventricul la ventricul se face printr-o porţiune numită *istm*, cu perete subţire, lipsită atât de glande proventriculare, cât şi cuticulare.

### 4.8 Stomacul la monogastrice

Anatomic, stomacul este divizat în patru zone: ***cardia, fundică, corpul stomacului şi pilorică*** (fig. 4.32). La microscopul optic ***structura zonei fundice și cea a corpului stomacului sunt identice,*** de aceea sunt prezentate doar trei regiuni din punct de vedere histologic[8,9].La stomacul gol, mucoasa realizează pliuri longitudinale, numite ***rugi***, care permit distensia după consumul alimentelor.

***Regiunea cardială***. Cardia prezintă ***glande tubuloase simple sau ramificate la bază, cu celule predominant mucoase, numite glande cardiale*** (fig. 4.33). Segmentele terminale ale glandelor cardiale sunt răsucite, ceea ce determină prezenţa unui lumen larg. Celulele glandulare ***secretă mucus și lizozim*** (enzima care lizează peretele bacterian). Printre acestea se află şi un număr redus de celule parietale, care secretă ioni de $H^+$ şi $Cl^-$ care vor forma HCl în lumenul gastric[7,17].

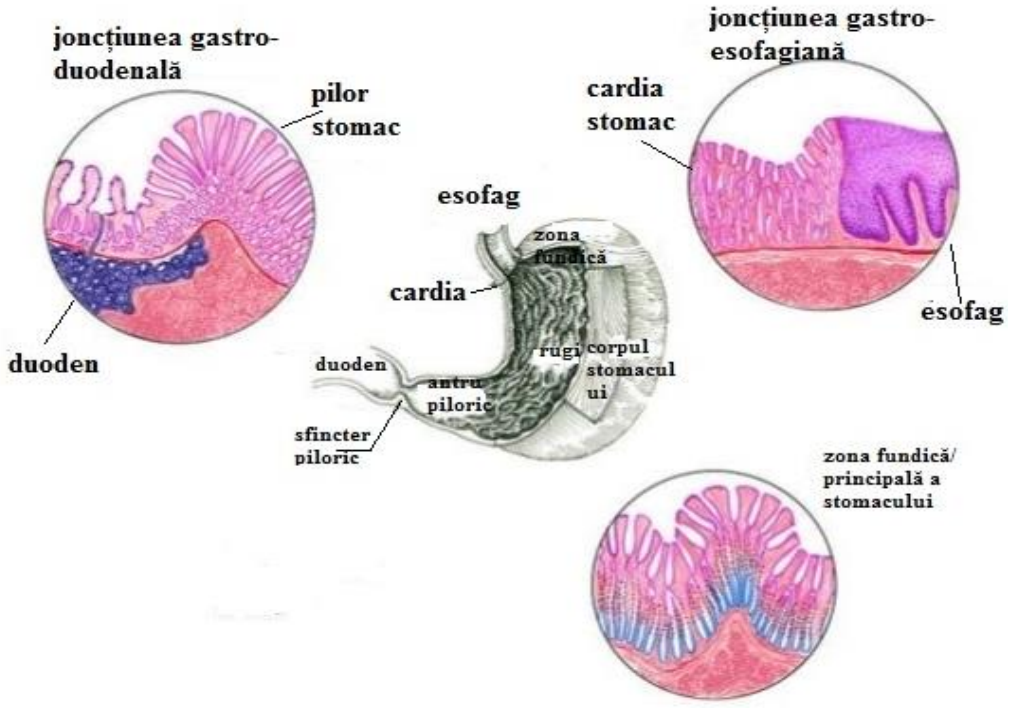



**Fig. 4.32 Structura mucoasei gastrice[29].**

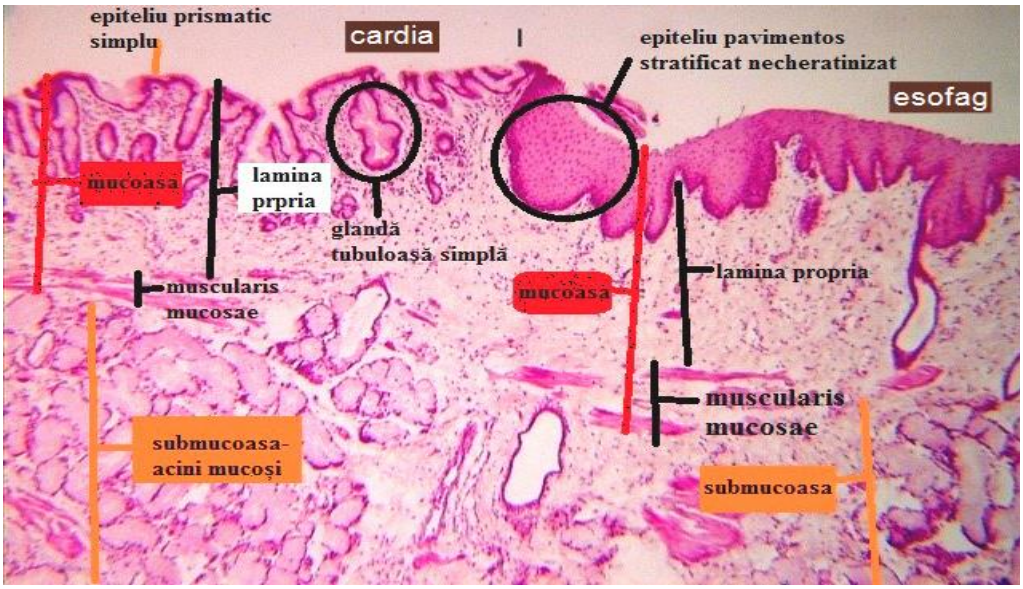



**Fig. 4.33 Stomac de șobolan. Structura histologică a cardiei. Col HE x100**

***Mucoasa gastrică este formată din epiteliu de acoperire*** care se invaginează până la nivelul laminei propria, formând ***cripte (infundibuli***). Glandele din lamina propria specifice fiecărei regiuni (cardiale, fundice, pilorice) elimină produsul de secreţie în criptele gastrice. *Lamina propria* a mucoasei gastrice este formată din țesut conjunctiv lax, un număr mic de fibre musculare netede şi limfocite dispersate. Între mucoasa şi submucoasă se află un strat de fibre musculare netede care structurează musculara mucosei[6,13].

***Epiteliul mucoasei gastrice, inclusiv cel de acoperire a criptelor (infundibuli) este cilindric simplu, unistratificat***. Celulele epiteliale secretă ***mucus, cu pH alcalin care conţine apă (95%), lipide, glicoproteine***, şi formează la suprafaţa mucoasei un strat gelatinos, protector. ***Bicarbonatul din secreţia de mucus determină o diferenţă de pH dintre lumenul stomacului (pH=1) şi cel de la suprafaţa epiteliului mucoasei gastrice (pH=7).*** Stratul de mucus, parietal, foarte aderent la epiteliu mucosei, are rol protector faţă de acţiunea digestivă a sucului gastric. Porţiunea luminală a stratului de mucus, prezintă o solubilitate mai mare, fiind digerat parţial de pepsina din chimul gastric[8,17].

Celulele epiteliale gastrice, prezintă joncţiuni strânse la polul luminal, transportori ionici membranari, care asigură menţinerea relativ constantă a pH-lui intracelular şi a producţiei de bicarbonat necesar alcalinizării mucusului[8,18].

***Mucoasa fundică şi a corpului stomacului*** este constituită din glande tubuloase simple sau ramificate la bază, numite glande fundice, care ocupă aproximativ ¼ din grosimea mucoasei gastrice. ***In zona bazală a fiecărei cripte gastrice (infundibul) se deschid un număr de 3-7 glande fundice. Fiecare glandă fundică este formată din istm, col sau gât şi poţiunea bazală*** *(fig. 4.34).*

***Istmul glandelor*** este situat în apropierea orificiilor criptelor gastrice şi prezintă următoarele tipuri de celule;

-***mucoase*** în curs de diferenţiere care migrează şi înlocuiesc celulele mucoase superficiale;

- ***stem, nediferenţiate*** şi

-***parietale (oxintice***).

***Colul glandular*** *este format din celule:*

-***stem***,

- ***cervicale*** (diferite de celulele mucoase ale istmului) şi

- ***parietale (oxintice***).

***Poţiunea bazală*** a glandelor fundice este formată mai ales din ***celule parietale*** şi ***principale (zimogenice***). La nivelul colului şi la baza glandelor fundice se află ***celule argirofile dispersate***[7,8]

***Celulele stem*** sunt situate la nivelul colului și istmului glandelor fundice. Au ***formă cilindrică, sunt joase cu nucleu ovalar*** situată bazal. Se divid mitotic frecvent şi unele celule fiice migrează în direcţia luminală și înlocuiesc celulele mucoase de la nivelul orificiului criptelor gastrice şi celulele mucoase superficiale (fig. 4.35). Ciclul normal de viaţă a celulelor mucoase este de 4-7zile. O altă parte dintre celulele fiice migrează în treimea bazală a glandelor fundice şi se diferenţiază în celule mucoase cervicale, principale şi argirofile. Acestea au o durată de viaţă mai mare decât cele de la suprafaţă[7,8,17].

***Celulele mucoase*** cervicale pot fi dispuse în grupuri sau intercalate între celulele parietale de la nivelul colului glandular. Mucusul secretat este diferit de cel produs de celulele superficiale. Au o formă neregulată, nucleu situat la bază şi granule de secreţie situate în apropirea polului apical[1,4,8].

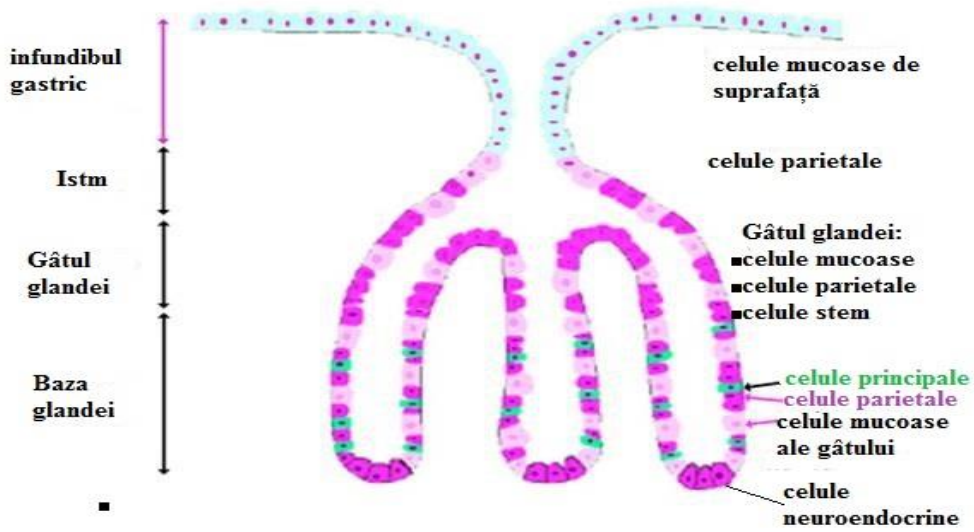



**Fig. 4.34 Celulele glandelor gastrice[30].**

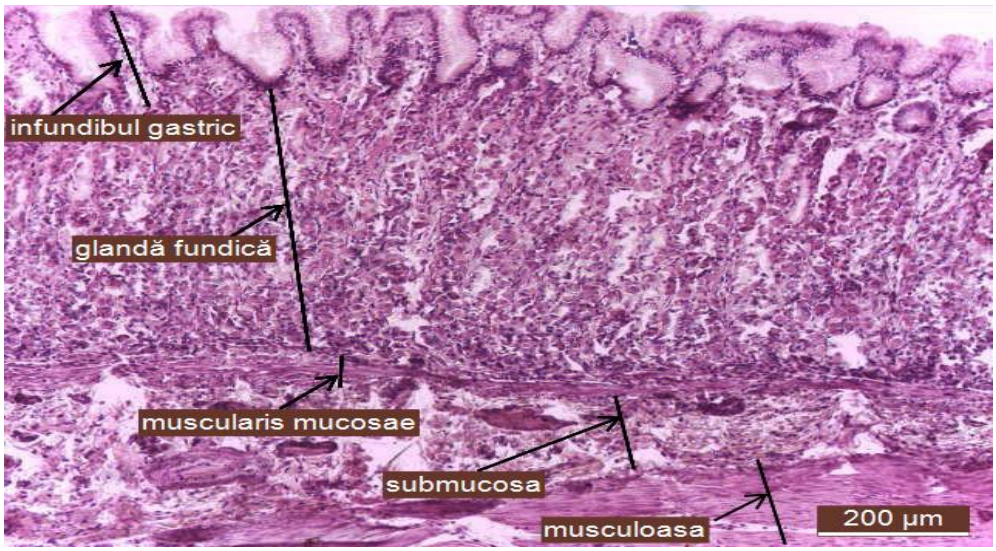



**Fig. 4. 35 Stomac de iepure. Mucosa gastrică din zona fundică. Col. HE x100**

***Celulele parietale (oxintice).*** Sunt situate predominant în jumătatea superioară a glandelor fundice şi în număr mic în cea inferioară. Forma lor este rotundă sau piramidală. Prezintă un nucleu sferic, central şi citoplasmă intens eozinofilă (fig. 4.36; 4.37; 4.38). Celula perietală cu activitate secretorie intensă se caracterizează printr-un număr mare de mitocondrii şi o invaginaţie circulară profundă a membranei apicale care formează un canalicul intracelular[15].

Celulele în repaus funcţional prezintă un număr mic de microvilli şi numeroase structuri tubuloveziculare localizate la polul apical submembranar. In cazul stimulării activităţii secretorii, structurile tubulare fuzionează cu membrana celulară şi formează canalicule intracelulare şi un număr mare de microvili, determinând o creştere a suprafeţei membranare[8,17].

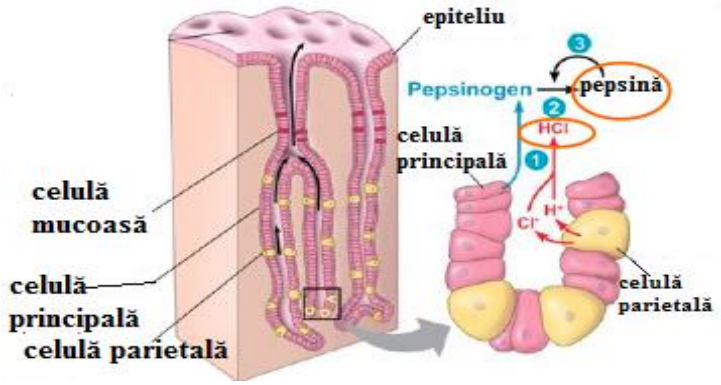



**Fig. 4.36. Celule glandei fundice din stomac[31].**

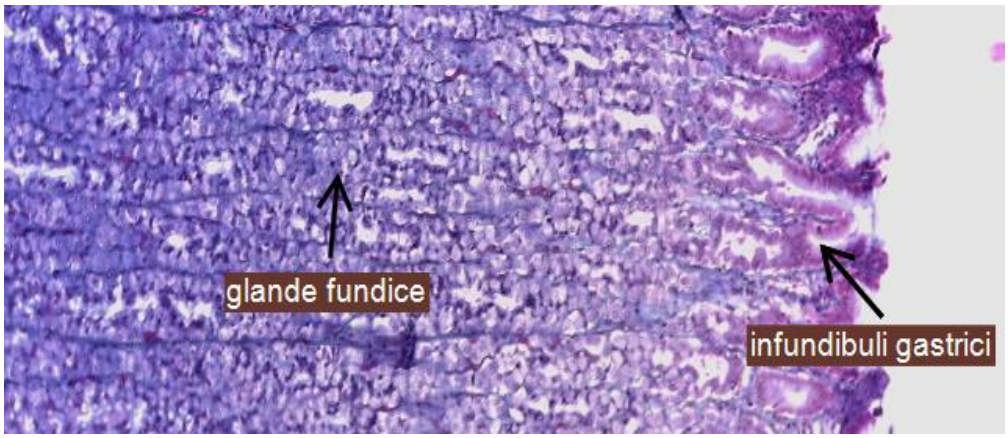



**Fig. 4.37 Stomac de porc. Col HEA x200.**

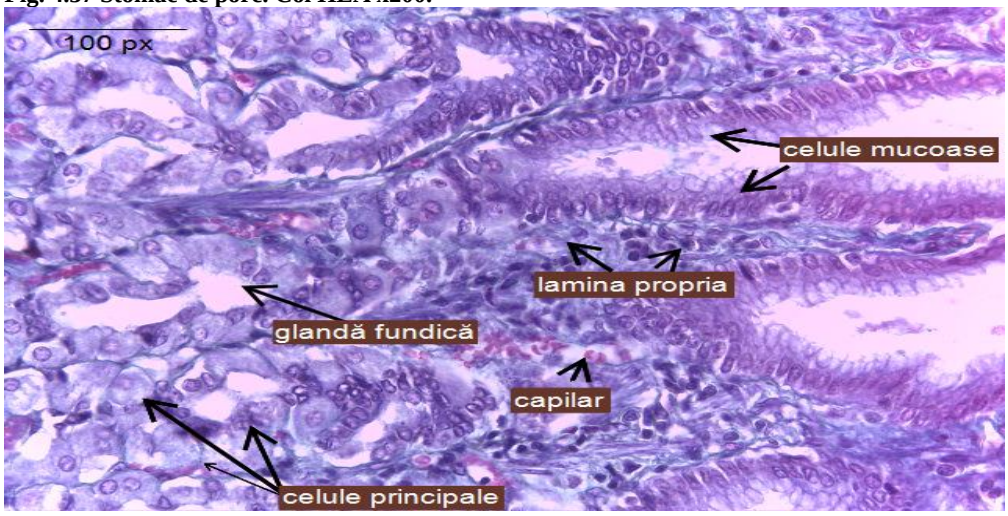



**Fig. 4.38 Stomac de porc. Col HEA x400**

***Celulele parietale secretă ioni de $H^+$ şi $Cl^-$*** care ulterior formează HCl, clorură de potasiu, alţi electroliţi în cantităţi mici şi factor intrinsec. *Ionul de $H^+$ se formează în urma disocierii moleculelor de acid carbonic. Acesta este sintetizat de celula parietală, sub acţiunea anhidrazei carbonice, prezentă în cantităţi mari în celule*. Imediat după sinteză *acidul carbonic* disociază intracitoplasmatic în ioni de $H^+$ şi $HCO_3^-$. *Celulele parietale active secretă* în canaliculele intracelulare şi ioni *de $K^+$ şi $Cl^-$*; $K^+$este resorbit intracelular la schimb cu ionul de $H^+$ prin pompa $H^+$/ $K^+$. Ionul de $Cl^-$ formează cu ionul de $H^+$ HCl. Numărul mare de mitocondrii din aceste celule sugerează că procesele metabolice se realizează cu consum mare de energie (pompa $H^+/K^+$). Activitatea secretorie a celulelor parietale este declanşată de anumite mecanisme. Unul dintre acestea este stimularea parasimpatică a terminaţiilor nervoase colinergice. ***Gastrina şi histamina, secretate de celulele mucoasei gastrice stimulează intens secreţia de HCl***. Gastrina are şi un rol trofic[15,16].

***Celulele principale*** zimogenice (fig. 4.39) sunt situate predominant în regiunea bazală a glandelor fundice. In citoplasmă prezintă organite specifice sintezei proteice, RER bine reprezentat care dau bazofilie intensă. In citoplasma acestor celule se află numeroase granule de pepsinogen, inactive. După eliberarea granulelor în mediul acid gastric ***pepsinogenul este transformat în pepsină***, enzimă proteolitică activă. ***Aceste celule secretă şi lipaza gastrică***[1,4,8].

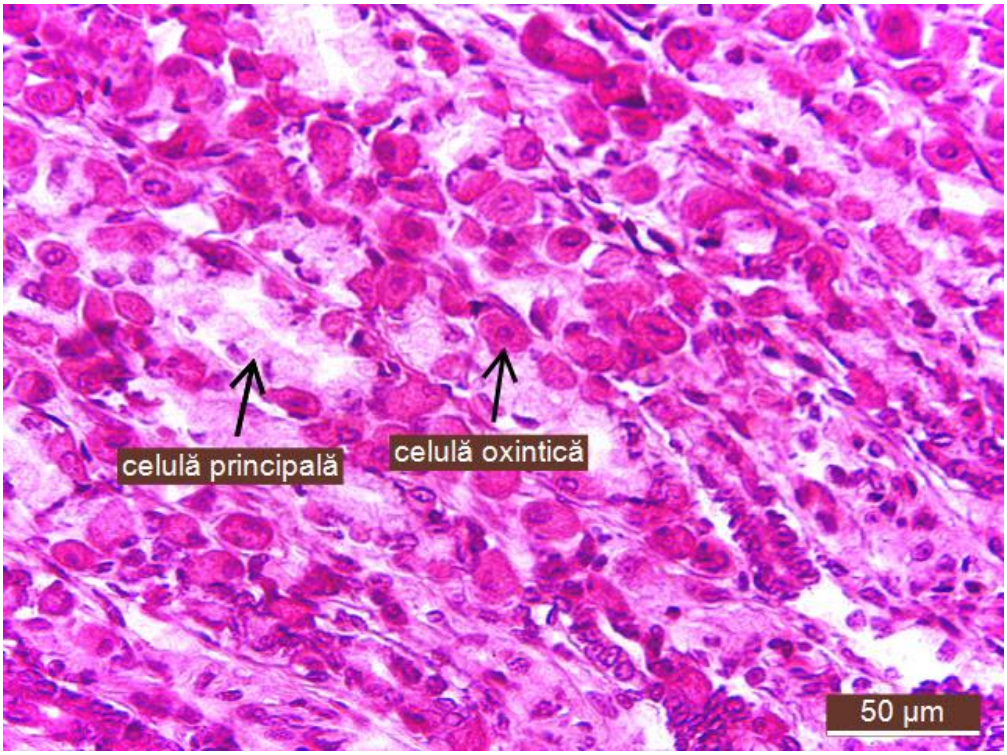



**Fig. 4.39 Celulele glandei fundice din stomacul de câine. Col HE x400.**

***Celulele argentafine (enterocromafine)*** sunt localizate predominant la nivelul istmului şi al colului glandelor fundice. Principalul produs de secreţie al acestor celule este serotonina.

***Regiunea pilorică*** prezintă cripte adânci la nivelul cărora se deschid numeroase glande tubulare, ramificate, numite glande pilorice. Criptele acestora sunt mai adânci, iar porțiunile spiralate sunt scurte. Ocupă aproape jumătate din grosimea peretelui (fig. 4.40).

***Celulele*** care predomină în aceste glande sunt ***mucoase***, similare cu cele din glandele fundice. Mucusul secretat protejează partea anterioară a duodenului de acid, pepsina chimului gastric şi lubrefiază trecerea. Alte celule care intră în structura glandelor pilorice sunt: ***un număr mic de celule parietale, celule stem spre gâtul glandei şi celule neuroendocrine, care sintetizează gastrina.***

Secreția acestor glande este bogată în mucus şi ***lizozim***. Celulele care secretă ***gastrina (G) sunt argirofile,*** dispuse printre celulele mucoase. Inervaţia parasimpatică, anumiţi principii (aminoacizii, aminele) şi distensia peretelui gastric produc stimularea directă a celulelor G cu eliberarea gastrinei.

***Prezența alimentelor în stomac stimulează secreţia de gastrină în sânge care crește și secreţia pepsinei şi a HCl*** de către celulele glandelor fundice, ale corpului stomacului precum şi motilitatea gastrică.

***Celule argirofile de tip D secretă somatostatina,*** care inhibă eliberarea altor hormoni digestivi, printre care și gastrina. Secreţia somatostatinului este stimulată direct de HCl, fiind şi un mecanism de contrareglare a secreţiei acide[7,8].

*Sucul gastric* este o secreţie apoasă, conţinând HCl (pH 0,9-1,5) și enzime digestive (pepsină), care hidrolizează proteinele în fragmente polipeptidice. Mucoasa stomacului este protejată de autodigestie printr-un strat gros de mucus, care o acoperă. ***Acest mucus este menţinut la un pH mare prin secreţia ionilor bicarbonat de către celulele mucoase de la suprafaţa mucoasei gastrice[18]***.

***Submucoasa*** gastrică este formată din ţesut conjunctiv dens, vase sanguine şi limfatice, infiltrații limfoide, macrofage şi mastocite.

***Musculoasa*** este formată din trei straturi de fibre musculare netede orientate în direcţii diferite: ***oblic intern, circular mijlociu şi longitudinal extern***. In regiunea pilorică stratul mijlociu este mult îngroşat şi formează sfincterul piloric. La exterior este acoperit de o seroasă subţire[5.6].

***Funcțiile stomacului***. Stomacul are numeroase funcții: primește, stochează, amestecă și digeră alimentele ingerate și secretă diferiți hormoni care reglează funcția digestivă.

Unele funcții sunt mecanice și chimice cu destinație specifică pentru a reduce masa alimentelor ingerate la o masă semilichidă sau chim. Reducerea mecanică a bolului este pregătită prin contracții musculare puternice ale peretelui stomacului când alimentele intră în stomac.

Odată cu închiderea pilorului începe frământarea prin intermediul contracțiilor musculare și amestecul conținutului stomacal cu sucurile gastrice produse de glande. Neuronii și axonii localizați în plexul nervos al submucoasei și plexul nervos mienteric al peretelui stomacului reglează activitatea peristaltică. Stomacul desfășoară unele funcții absorbtive: acestea sunt limitate la absorbția apei, alcoolului, sării și a unor medicamente sau droguri[7,14].

Reducerea chimică sau *digestia alimentelor în stomac* este cea mai importantă funcție a produșilor de secreție gastrică prin activitatea diferitelor celule glandulare în special, în cele localizate în zona fundică și corpul stomacului.

Celulele suprafeței luminale care căptușesc stomacul secretă un strat gros de mucus.

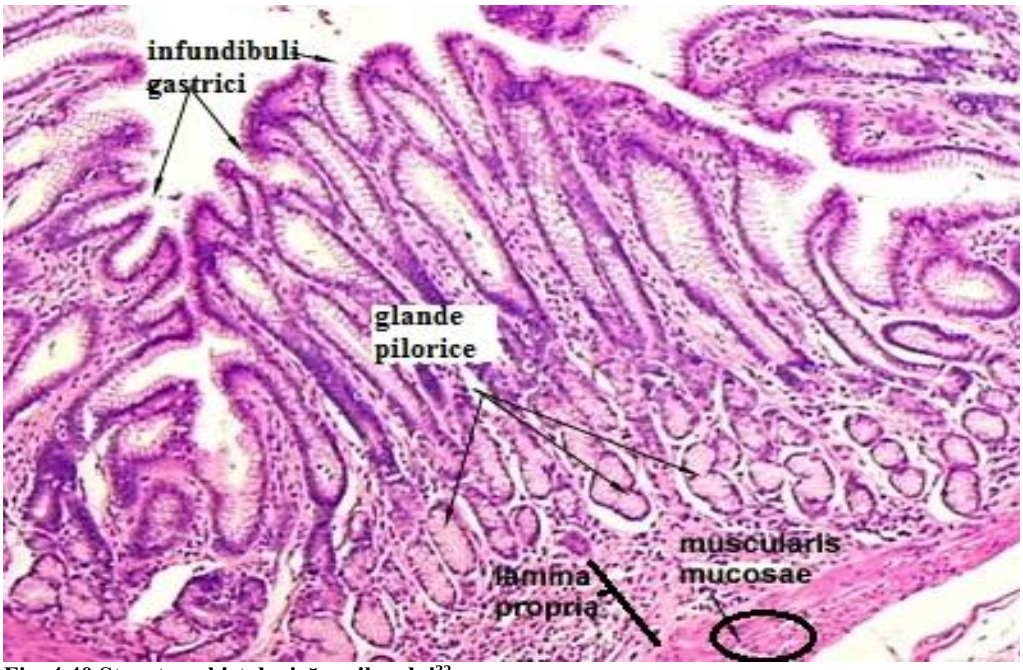


**Fig. 4.40 Structura histologică a pilorului[32].**

***Componenta majoră a sucului gastric este acidul clorhidric produs de celule parietale care sunt localizate în regiunea superioară a glandelor fundice***. La om celulele parietale sintetizează și un factor gastric intrinsec, o glicoproteină care este responsabilă de absorbția vitaminei B12 în intestinul subțire. Vitamina B12 este necesară producerii eritrocitelor (eritropoiezã) în măduva osoasă roșie. Deficiența acestei vitamine determină anemie pernicioasă, o tulburare de formare a eritrocitelor[16,18].

***Celulele zimogenice, sau principale, sunt pline cu granule secretorii care conțin pepsinogenul sub formă de proenzimă, precursorul inactiv al pepsinei***. Eliberarea pepsinogenului în timpul secreției gastrice în mediul acid al stomacului convertește pepsinogenul inactiv în pepsină, enzimă proteolitică activă. Această enzimă digeră molecule proteice mari în peptide mici. Pepsina este în primul rând responsabilă pentru convertirea alimentelor solide în chim fluid. Activitatea secretorie a celulelor principale și prioritatea secretorie este controlată de sistemul nervos autonom ori de gastrină secretată de către celulele enteroendocrine din regiunea pilorică a stomacului. Celulele enteroendocrine secretă diverse polipeptide și proteine cu activitate hormonală care influențează diferite funcții ale tractului digestiv[14,17,18].

***Celulele enteroendocrine mai sunt numite APUD (sistem endocrin difuz***) deoarece secreția acestora are ca precursor amine și decarboxilații acestora. Acestea nu sunt limitate la tractusul gastrointestinal. Se mai găsesc în aparatul respirator și în alte organe unde sunt cunoscute prin diverse denumiri[6,8].

Glandele pilorice și cardiale conțin aceleași tipuri de celule; cele producătoare de mucus predomină. La secreția de mucus se adaugă lizozimul care va distruge bacteriile din stomac.

***Pilorul separă stomacul de duoden printr-un strat gros de fibre musculare netede numit sfincter piloric*** format prin îngroșarea stratului circular al musculoasei externe a stomacului. La joncțiunea cu duodenul crestele mucoasei din jurul infundibulilor gastrici devin largi, neregulte și de formă variabilă[1,24]. Glandele tubulare ale pilorului, localizate în lamina proprie se deschid la baza infundibulilor gastrici.

Epiteliul stomacului secretor de mucus se continuă direct cu epiteliu intestinal la nivelul duodenului.

## 4.9 Intestinul

Intestinul este împărţit anatomic în două mari porţiuni: subţire şi gros.

Prima este formată din: duoden, jejun şi ileon. A doua cuprinde: cecumul, colonul și rectul.

In fig 4.41; 4.42 se pot observa diferențele dintre stomac și cele două zone ale intestinului.

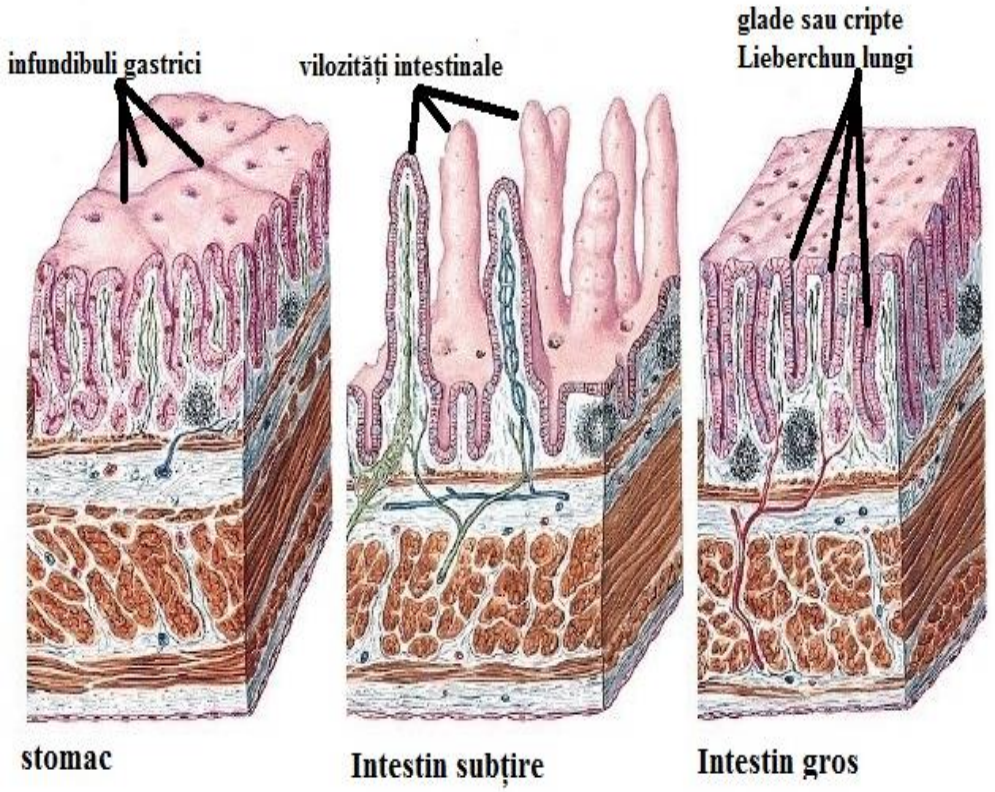



**Fig. 4.41 Planul general de oragnizare a stomacului, intestinului subțire și gros[33]**

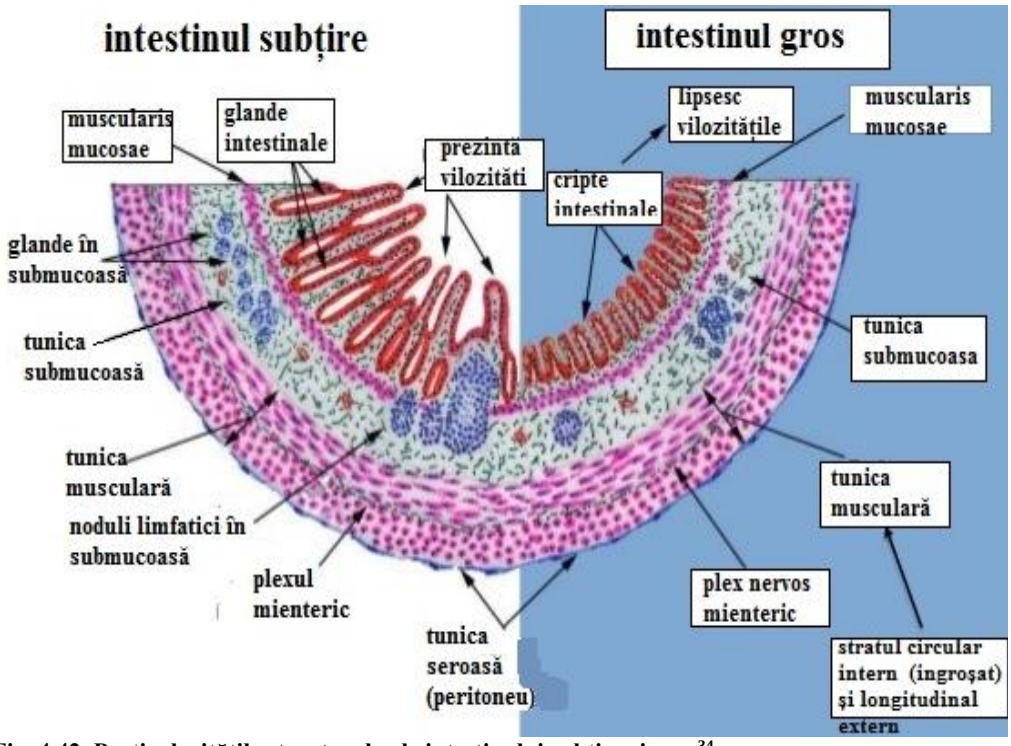



**Fig. 4.42 Particularitățile structurale ale intestinului subțire si gros[34].**

### 4.9.1 Structura histologică a duodenului

***Duodenul*** primeşte alimentele digerate parțial din stomac, sub formă de chim, prin canalul piloric. Funcţiile duodenului sunt: de neutralizare a acidității chimului şi a pepsinei şi inițierea unui alt tip de digestie şi absorbție.

Prezintă următoarea structură: ***mucoasa, submucoasa, musculoasa şi seroasa. Mucoasa*** realizează numeroase expansiuni digitiforme, numite **vilozităţi intestinale, foarte lungi**, cu rol de a mări foarte mult suprafața de absorbție intestinală (în enterite aceste vilozități sunt în mare parte distruse). La baza acestora se deschid ***glandele Lieberkühn***, situate în lamina propria. La baza glandelor Lieberkühn se află *muscularis mucosae.* Fibrele musculare netede ale musculaturii mucoasei se extind în axul vilozităților și sunt responsabile de mișcarea acestora. Acțiunea crescută a acestora pune în contact vilozitățile cu produșii alimentari digerați în intestin[10,11]

***Submucoasa*** este formată din ţesut conjunctiv şi ***glandele Brünner***, tubuloase helicoidale. Celulele mucoase ale glandelor Brünner sunt responsabile de secreţia mucusului. Canalul glandei Brunner dizlocă musculatura mucoasei şi se deschide la baza vilozităţilor asemănător glandelor Lieberkühn. Celulele glandei Brünner sunt slab colorate, citoplasma este ocupată de bule de mucigen, iar nucleii sunt discoidali, localizaţi la bază[4,5]. ***Prezenţa chimului gastric în duoden stimulează secreţia acestor glande*** (fig. 4.43; 4.44; 4.45; 4.46).

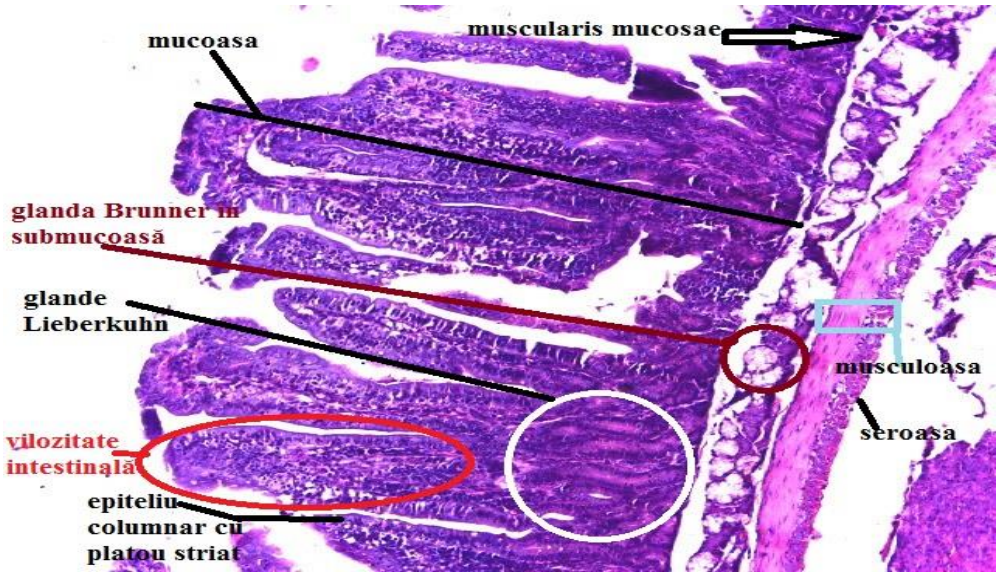



**Fig. 4. 43. Duoden de miel. Structura histologică a duodenului. Col HE x100**

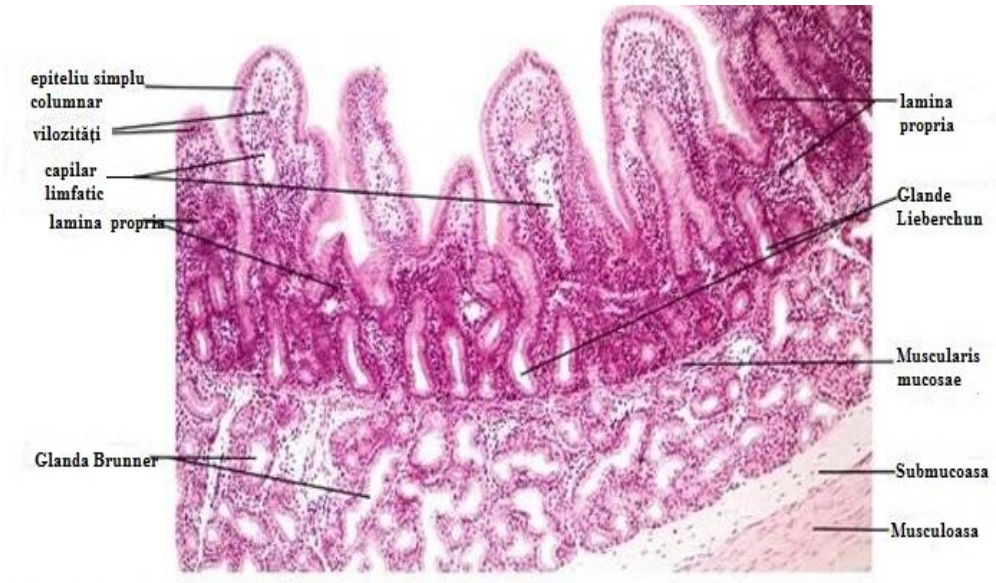



**Fig. 4.44 Mucoasa şi submucoasa duodenului[35].**

Mucusul elaborat, slab alcalin, are un rol important în neutralizarea acidităţii chimului protejând astfel mucoasa duodenului de autodigestie. Alţi produşi elaboraţi de celulele ***glandelor Brunner sunt: lizozimul şi factorul de creştere epidermică***[1,8,18].

*Straturile musculare, circular intern şi longitudinal extern,* sunt responsabile de mişcările peristaltice continue.

Ultimul strat, ***seroasa*** este un ţesut mezotelio-fasciculat cu mezoteliu spre suprafaţa peritoneală.

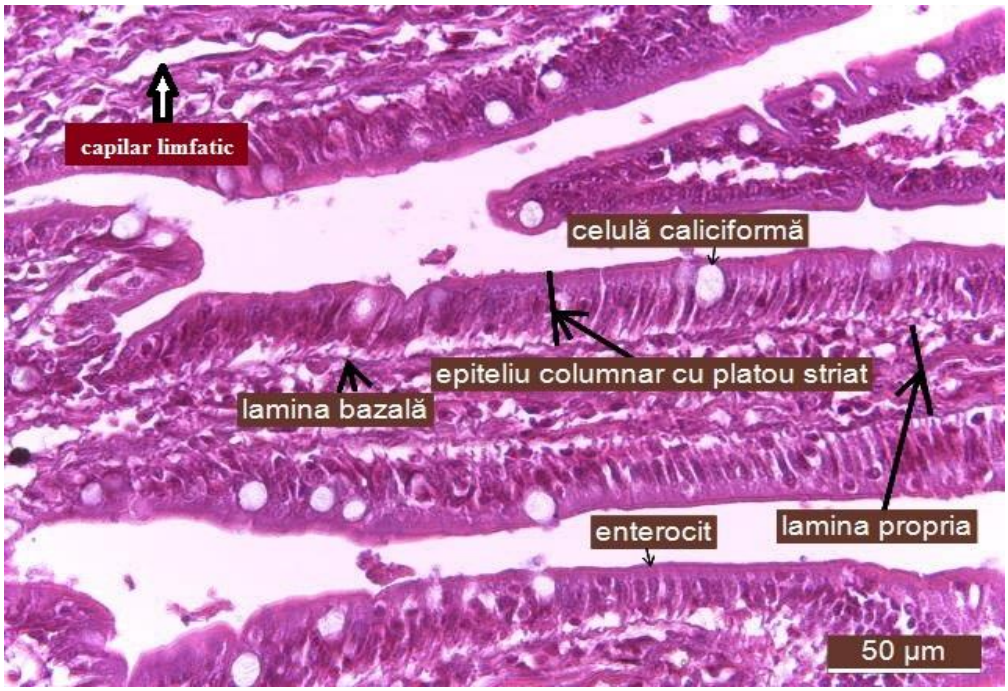



**Fig. 4.45 Vilozități intestinale. Duoden de găină. Col HE x400**

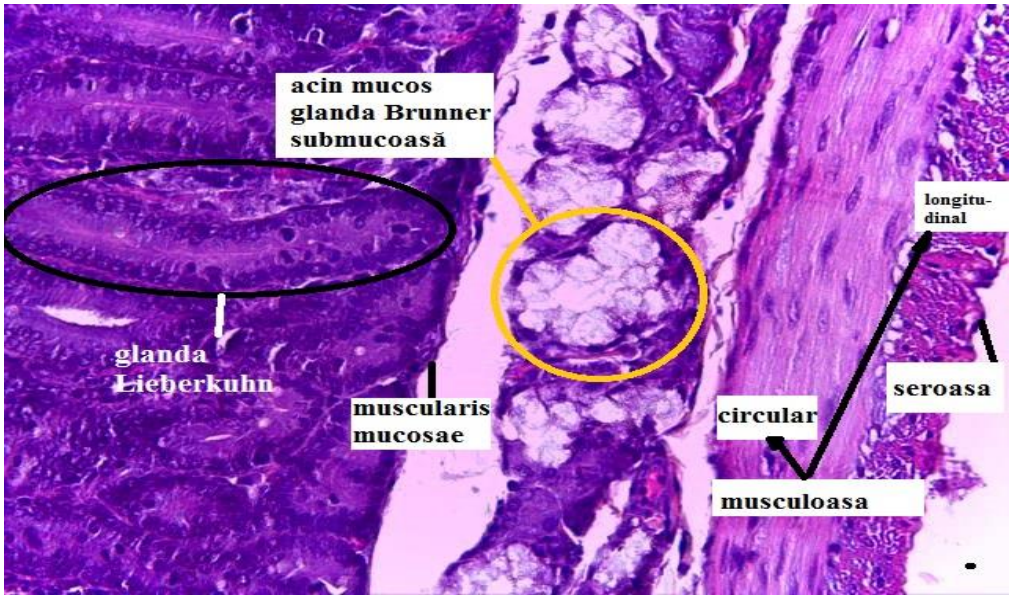



**Fig. 4.46 Duoden de miel. Col HE x400.**

***Diferenţele între duoden şi celelalte segmente ale intestinului subţire*** *(jejun, ileon) sunt:*

-*în submucoasa* duodenului se află glandele Brünner;

-submucoasa jejunului și ileonului este formată doar din țesut conjunctiv;

-***vilozităţile intestinale sunt cele mai lungi în duoden*** şi devin mai scurte către ileon;

-ţesutul limfoid asociat mucoasei digestive este mai dezvoltat în jejun şi ileon[3];

-proporţia celulelor caliciforme în epiteliu este în creştere spre ileon;

-pliurile circulare sunt structuri prezente numai în jejun şi ileon[7,12]

Intestinul subţire este principalul loc pentru absorbţia produselor digerate. Digestia începe în stomac şi este completă în intestinul subţire, în asociaţie cu procesele absorbtive. Suprafaţa mare de absorbţie din intestinul subţire este rezultatul următoarei combinaţii:

-lungimea mare a intestinului subţire;

-mucoasa şi submucoasa se pliază circular, formând valve Kerkring, care sunt mai numeroase în jejun. Submucoasa formează centrul plicilor circulare.

-suprafaţa mucoasei prezintă numeroase expansiuni digitiforme numite *vilozităţi*, iar la baza lor se deschid glandele Lieberkühn[17,18];

-enterocitele prezintă un număr mare de microvili (300-3000/celulă) la suprafaţa luminală; sunt responsabile de procese de digestie şi absorbţie.

***Celulele din mucoasa intestinală*** *sunt reprezentate de:*

- ***enterocite,*** *celule* prismatice, sau cilindrice înalte, cu nucleul oval, situat în treimea mijlocie sau inferioară. Polul apical prezintă microvili situați într-o zonă omogenă numită margine striată sau platou striat (fig. 4.47; 4.48). La microscopul electronic microvilii apar sub forma unor protruziuni cilindrice ale citoplasmei apicale, cu înălţimea de aproximativ 1μm şi diametrul de 0,1 μm. Microvilii sunt delimitaţi de membrana plasmatică a enterocitului şi prezintă un ax central, format din microfilamente de actină asociate cu alte proteine citoscheletale. Numărul microvililor pentru fiecare enterocit este de circa 3000. Microviilii produc creşterea suprafeţei de contact a mucoasei intestinale cu substanţele nutritive, având funcţie de absorbție a apei şi produşilor de digestie[1.2.4].

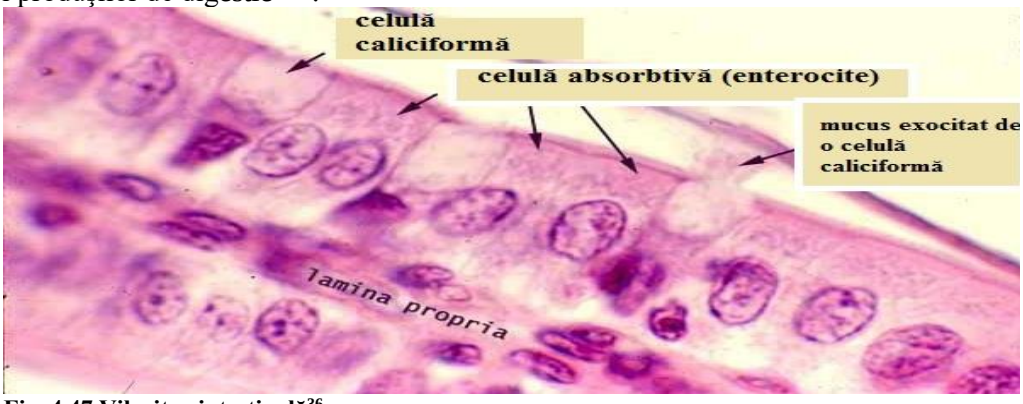



**Fig. 4.47 Vilozitae intestinală[36].**

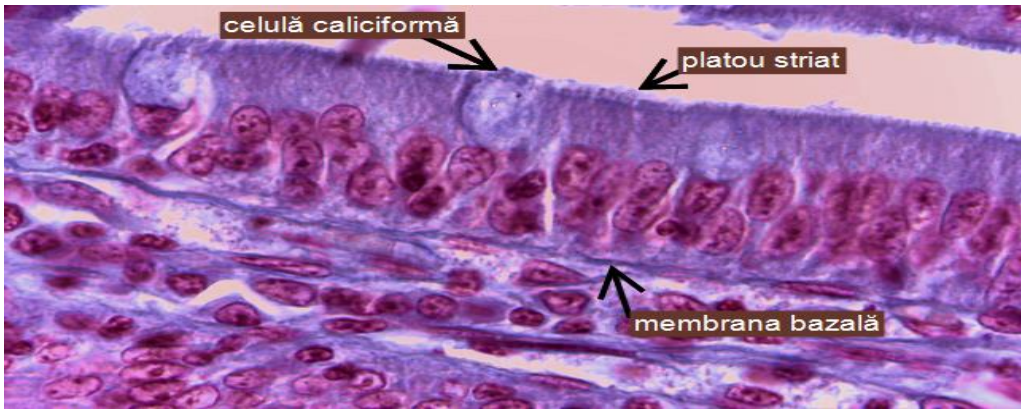


**Fig. 4.48 Vilozitate intestinală. Duoden de capră. Col HEA x900**

-***celule caliciforme***, împrăştiate printre enterocite, care produc mucus pentru lubrefierea conţinutului intestinal şi protejarea epiteliului;

-***celule Paneth***, situate la baza glandelor Lieberkühn, care se disting prin granulele eozinofilice situate la polul apical, cu funcţie de apărare (fig.4.49; 4.50). Eliberează proteine antimicrobiene variate numite ***defensine*** şi enzime, cum ar fi ***lizozimul şi fosfataza, implicate în distrugerea antigenilor care au supravieţuit în urma trecerii prin stomac.*** Aceste celule au o viaţă lungă, aproximativ o săptămână, comparativ cu viaţa scurtă a enterocitelor şi a celulelor caliciforme (2-3 zile). Lumenul intestinului subţire este virtual steril[8,18].

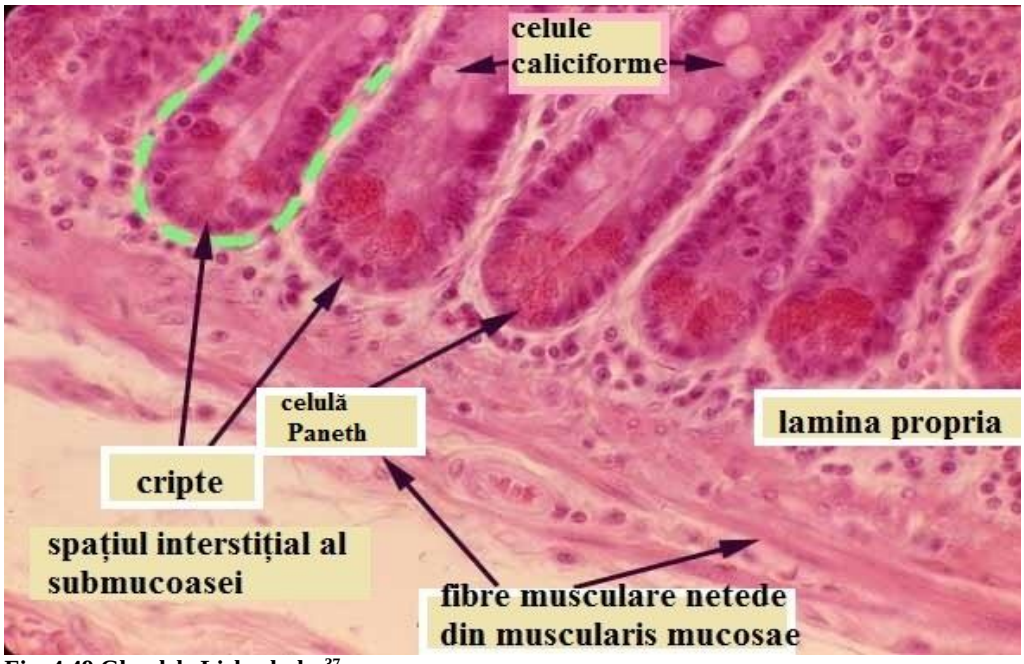


**Fig. 4.49 Glandele Lieberkuhn[37].**

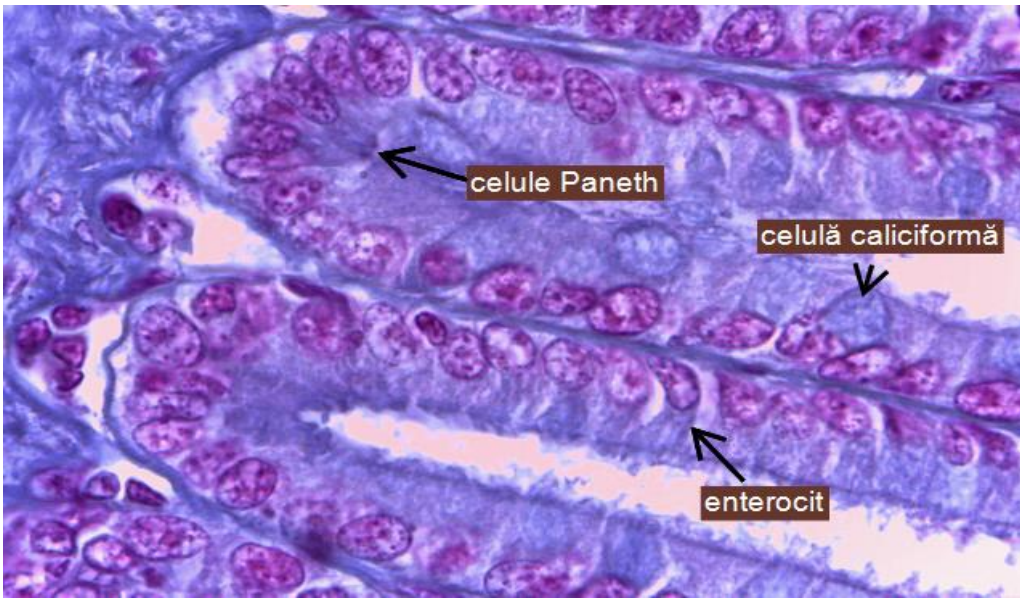


**Fig. 4.50 Glande Lieberkuhn. Duoden de capră. Col HEA x400**

-***celule neuroendocrine (APUD)*** care produc hormoni cu rol în motilitatea musculaturii gastrointestinale şi secreţie. Produşii de secreţie ai acestor celule sunt ***secretina, somatostatinul, enteroglucagonul şi serotonina***. Fiecare celulă este responsabilă de secreţia unui singur hormon[8,17].

-***celule stem***, prezente la baza glandelor Lieberkühn, care se divid continuu pentru a înlocui celulele menţionate mai sus;

-***limfocite intraepiteliale***, care sunt LT implicate în apărarea împotriva microorganismelor.

***Lamina propria*** este formată din ţesut conjunctiv, situat printre glandele Lieberkühn şi în axul vilozităţilor şi conţine o reţea vasculară şi limfatică bogată, în care alimentele digerate sunt absorbite. ***Glandele Lieberkühn sunt formate din enterocite, celule caliciforme, endocrine, Paneth şi stem***. Enterocitele au suprafaţa luminală PAS pozitivă, datorită glicocalixului gros şi stratului de mucus de la suprafaţă, rezultat prin secreţia celulelor caliciforme. Ambele protejează mucoasa de autodigestie. Glicocalixul are rolul de a adsorbi enzimele digestive pancreatice[8,17].

***Vilozităţile intestinale*** sunt formate dintr-un ax de ţesut conjunctiv, acoperit de epiteliu prismatic cu platou striat (fig. 4.51). În axul vilozităţii, imediat sub membrana bazală se află capilare sanguine, în care trec produşii de absorbţie. Din acestea trec în vena portă hepatică. ***Capilarele limfatice mici sunt drenate de un singur vas limfatic situat în axul vilozităţii (chilifer central)[7.9]. Acesta transportă lipidele absorbite din intestin în sistemul circulator sanguin, prin canalul toracic.*** În axul vilozităţii se pot observa fibre musculare netede, desprinse din *muscularis mucosae* (fig. 4.52).

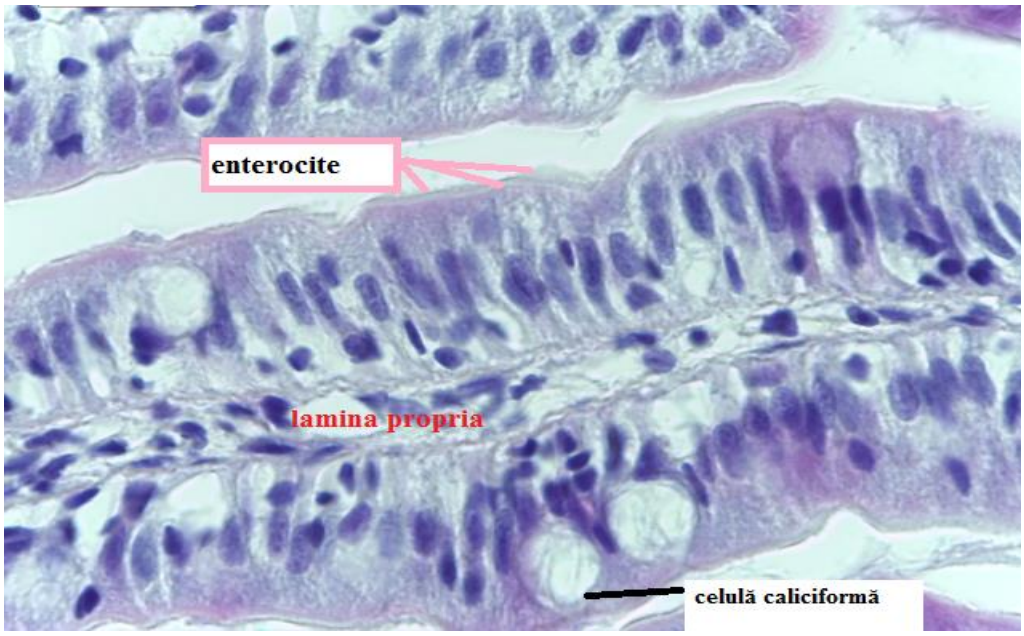



**Fig. 4.51 Vilozitate intestinală. Intestin provenit de la peștele zebră. Col IHC x900.**

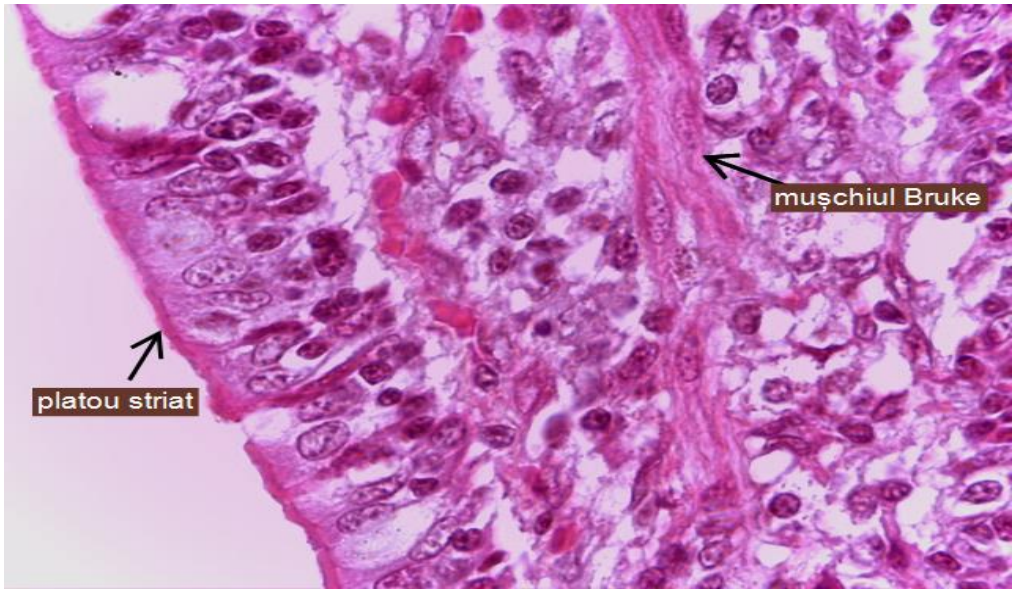



**Fig.4.52 Vilozitate intestinală. Jejun de capră. Col HE x900**

***Intestinul subțire realizează numeroase funcții*** incluzând:

-continuarea **digestie**i produselor alimentare (inițiată în cavitatea bucală și stomac) (chim) prin enzime produse în ficat și pancreas și prin celulele proprii mucoasei;

-***absorbția selectivă*** *a nutrienților în capilarele limfatice și sanguine;*

-***transportul chimului și resturilor digestive*** în intestinul gros;

-***eliberarea diferiților hormoni*** în rețeaua sanguină pentru reglarea funcției secretorii și motilității organelor digestive[17,18].

***Glicocalixul extern care acoperă celulele absorbtive nu doar protejează suprafețele intestinului de autodigestie dar conține și numeroase enzime necesare pentru finalizarea digestiei produselor alimentare. O parte dintre aceste enzime sunt produse de celulele epiteliale absorbtive[4]***.

Glandele duodenului produc hormonul polipetidic numit ***urogastron***. Acesta inhibă secreția acidului clorhidric de către celulele parietale din stomac și intensifică proliferarea epiteliului din intestinul subțire[8].

Chimul gastric ajuns în duoden stimulează eliberarea a doi hormoni peptidici ***secretina şi pancreazimin-colecistokinina*** **de** ***către celulele neuroendocrine din mucoasa duodenală.*** *Aceşti hormoni stimulează secreţia exocrină a pancreasului, care ajunge în lumenul intestinal prin canalul pancreatic Wirsung. Hormonul pancreazimin-colecistokinina stimulează contracţia vezicii biliare, propulsând bila prin canalul biliar (comun cu al pancreasului la unele specii, care se deschide în duoden prin ampula Vater[17,18].*

***Secreţia pancreatică*** *este alcalină*, datorită conţinutului mare de ***bicarbonat****, care neutralizează aciditatea conținutului gastric* ajuns în duoden. Pancreasul secretă, de asemenea enzime digestive proteolitice, respectiv: ***tripsina şi chimotripsina****,* care ajung în duoden inactivate, sub formă de proenzime. Ele sunt activate de către *enterokinaze*, secretate de mucoasa duodenului. Iniţial are loc activarea tripsinei care activează şi chimotripsina. Alte enzime ale sucului pancreatic sunt**:** ***amilaza şi lipaza****,* care iniţiază procesul de digestie luminală [8, 17].

***Secreţia biliară conţine acizi biliari care acţionează ca agenţi emulsionanţi şi au un rol important în absorbţia lipidelor.***

În digestia membranară sunt implicate enzimele localizate în plasmalema luminală a enterocitelor din intestinul subţire.

***Digestia şi absorbţia se face astfel diferit pe clase de nutrienţi.***

***Proteinele sunt iniţial hidrolizate de pepsina sucului gastric în polipeptide***. În duoden enzimele – ***tripsina, chimotripsina, elastaza şi carboxipeptidaza hidrolizează polipeptidele în fragemente peptidice mic***i. Acestea acoperă membrana polului apical al enterocitelor şi sunt ***absorbite sub formă de aminoacizi***. Absorbţia se face ***printr-un transport activ***, diferenţiat pentru fiecare tip de aminoacid [7,8,18].

***Glucidele sunt hidrolizate de amilazele pancreatice. Amidonul este hidrolizat până la glucoză, dizaharidele la maltoză, în lumenul intestinului subţire***. Procesul începe din cavitatea bucală prin acţiunea amilazei din salivă, deşi este puţin semnificativ. Dizaharidele şi oligozaharidele, care acoperă membrana enterocitelor sunt transformate în monozaharide: glucoză, galactoză şi fructoză şi sunt ***absorbite prin difuzie facilitată***. Produsele de digestie ale proteinelor şi glucidelor, respectiv aminoacizii şi monozaharidele intră în capilarele intestinului şi de aici trec prin *vena portă*, la ficat pentru a fi metabolizate[14,16,18].

***Lipidele sunt emulsionate în duoden, sub acţiunea acizilor biliari, sintetizaţi în ficat.*** Trigliceridele sunt fragmentate în monogliceride şi doi acizi graşi, sub acţiunea lipazelor pancreatice. Aceste molecule de lipide mici sunt absorbite de enterocite şi resintetizate ca trigliceride în REN şi reconstituite în globule mici. *Pentru transport globulele mici de lipide sunt acoperite de endomembrană formată din fosfolipide, colesterol şi proteine pentru a forma globule fine, numite chilomicroni.* Aceştia trec la baza celulei, de unde sunt exocitaţi în spaţiul intercelular apoi în capilare şi vasele limfatice intestinale şi de aici în canalul toracic şi apoi în circulaţia generală, pentru a ajunge la ficat. O mică parte a produşilor de digestie lipidică, cum ar fi lanţurile scurte de acizi graşi şi glicerolul trec în capilarele sanguine şi în vena portă şi ajung la ficat[8,18].

***Digestia membranară***

În membrana enterocitelor au fost puse în evidenţă diferite enzime. ***Fosfataza alcalină este prezentă în membrana de la nivelul microvililor enterocitelor. Este implicată în transportul ionilor de calciu din lumenul intestinal***. Alte enzime membranare sunt implicate în fragmentarea peptidelor şi dizaharidelor până la aminoacizi şi monozaharide. Enzimele membranare sunt proteine membranare intrinseci sintetizate în enterocite, în contrast cu enzimele absorbite la suprafaţă, care sunt sintetizate în pancreas. Enterocitele imature din criptele sau glandele Lieberkühn au activitatea fosfatazei alcaline redusă[7,8,18].

*Joncţiunea ileocecală.* Resturile alimentare nedegestibile şi neabsorbabile de la ileon sunt propulsate prin peristaltism în cecum, prin joncţiunea ileo-cecală. Trecerea de la structura mucoasei intestinului subţire la cea a intestinului gros se face direct[1,2].

## 4.10 Structura histologică a intestinului gros

***Intestinul gros*** este format din: cecum, colon şi rect, cu structură histologică asemănătoare.

*Colonul este implicat în recuperarea apei şi a sărurilor din fecale şi propulsarea fecalelor solide spre rect.*

Structura intestinului gros este reprezentată de: mucoasa, submucoasă, musculoasă şi seroasă.

*Mucoasa* nu prezintă pliuri circulare ca în intestinul subţire. În apropierea valvulelor anale, formează pliuri longitudinale numite coloane Morgani[15,16]. ***Muscularis mucosae este mai dezvoltată formată din două straturi: circular intern şi longitudinal extern. Prin contracţiile ritmice se previne înfundarea glandelor Lieberkühn şi este facilitată expulzarea mucusului. Mucoasa nu prezintă vilozităţi***. Epiteliul mucoasei este format din două tipuri de celule: absorbtive şi secretoare de mucus (caliciforme) (fig. 4.53). ***Celulele absorbtive*** sunt implicate în absorbţia apei prin difuzie pasivă. Astfel, fecalele în urma trecerii prin intestinul gros sunt deshidratate progresiv; mucusul creşte progresiv şi protejează mucoasa de traume[17,18].

***Celulele caliciforme*** predomină la baza glandelor, în rest sunt celule absorbtive (fig. 4.54; 4.55). ***Celulele stem*** sunt situate la baza criptelor Lieberkühn şi au rolul de înlocuire a celulelor epiteliale[8].

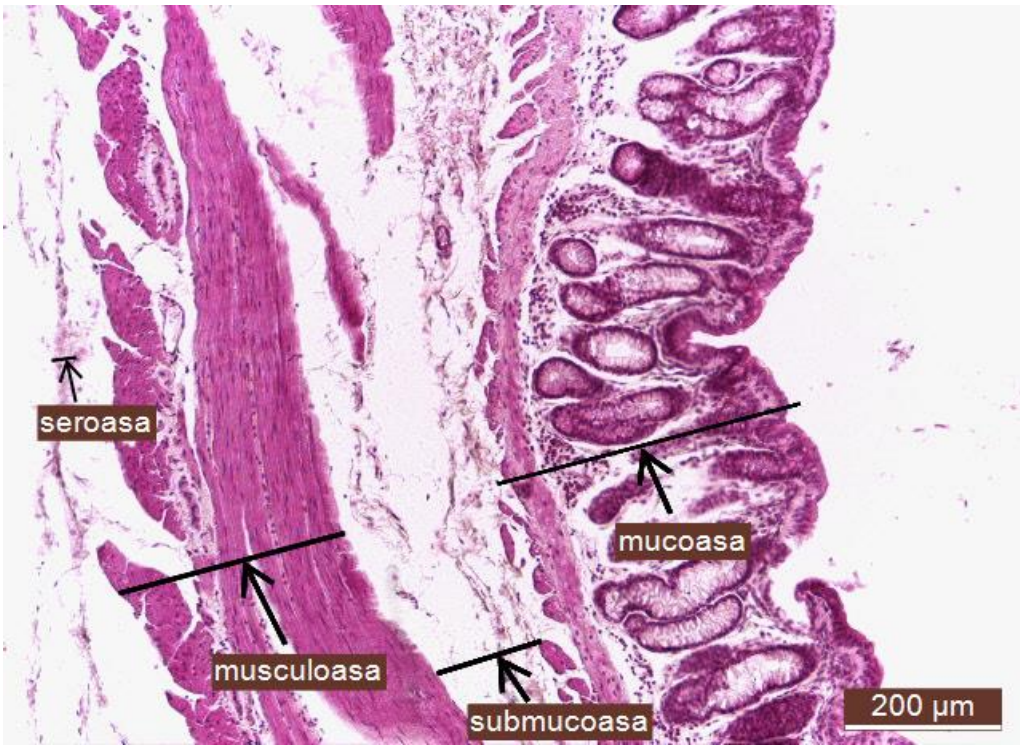


**Fig. 4.53 Structura histologică a intestinului gros de iepure. Col HE x100.**

***Submucoasa*** este formată din țesut conjunctiv.

***Musculoasa*** este formată din stratul circular intern și longitudinal extern. Celulele ganglionului parasimpatic al ***plexului nervos mienteric (Auerbach***) se află între cele două straturi musculare ale musculaturii externe.

***Seroasa*** este formată din țesut mezotelio-fasciculat [4,5,6].

Intestinul gros este cohabitat de bacterii comensale, care degradează celuloza la rumegătoare şi ecvine. O cantitate mică de vitamine liposolubile rezultă din activitatea bacteriilor şi sunt absorbite în intenstinul gros[1,2].

***Principala funcție a intestinului gros este de absorbție a apei și mineralelor (electroliților) din materialele nedigestive*** care au fost transportate din intestinul subțire și compactarea lor în fecale pentru eliminarea lor din organism. La cal și rozătoare (iepuri) intestinul gros este mediul principal al digestiei furajelor celulozice, sub acțiunea microflorei (similar digestiei ruminale în cazul rumegătoarelor). Potrivit funcțiilor epiteliului intestinului gros acesta conține celule absorbtive columnare (similare celor din intestinul subțire) și caliciforme secretoare de mucus pentru lubrefierea lumenului intestinului gros pentru a facilita trecerea fecalelor.

***Celulele intestinului gros nu produc enzime digestive***. Lamina propria în conține mulți noduli limfatici solitari, aglomerări de limfocite, plasmocite și macrofage[1,4]

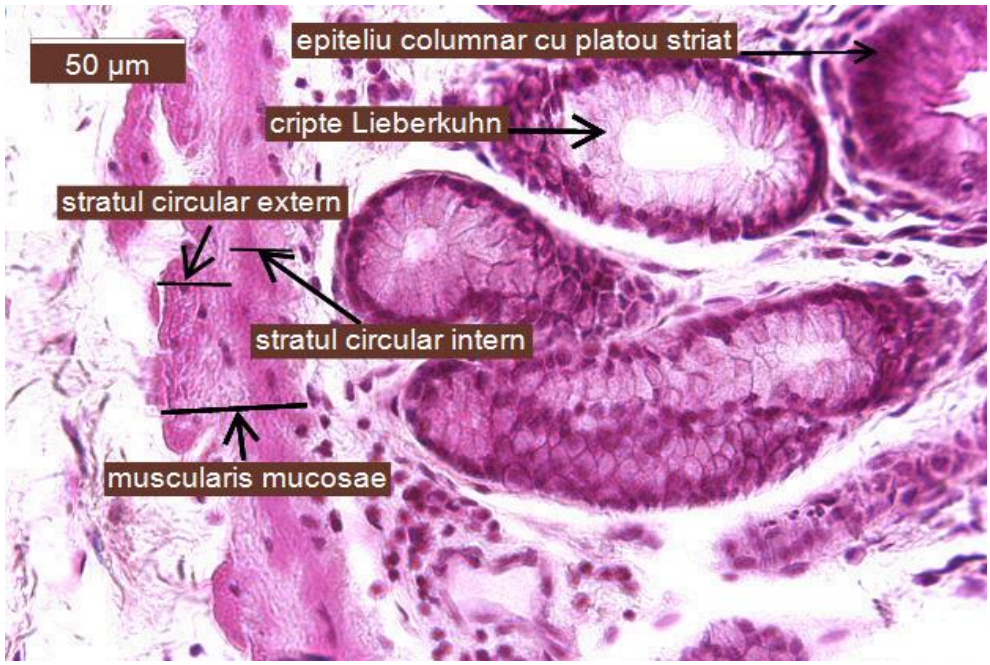



**Fig. 4.54 Structura histologică a intestinului gros de iepure. Col HE x400.**

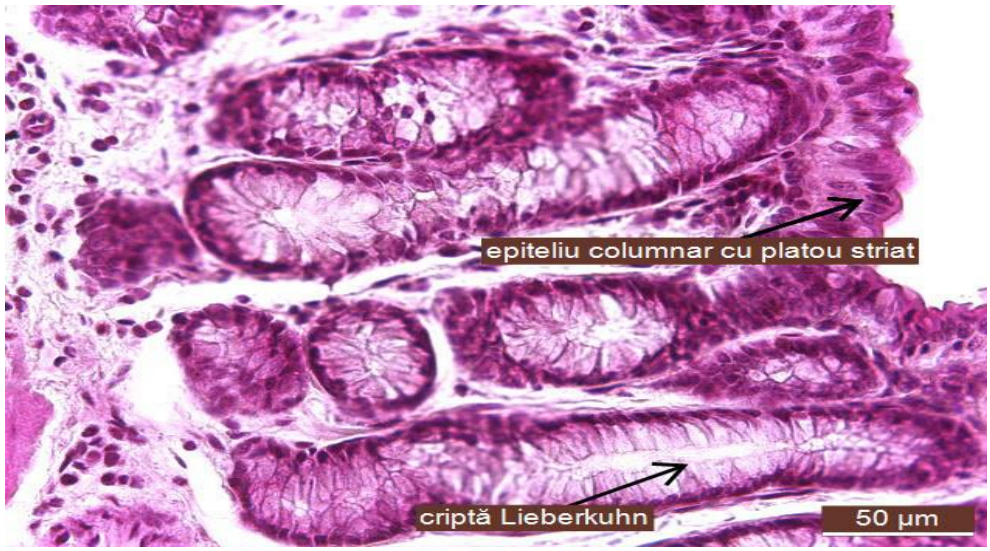



**Fig. 4.55 Structura histologică a intestinului gros de iepure. Col HE x400.**

**BIBLIOGRAFIE**

1.**Bacha J. William, Bacha M. Linda- 2003** – *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*. Ed. Roca LTDA

**2**.**Banks WJ, 1993**. *Applied Veterinary Histology.* 3-rd ed.,Mosby Year Book, St Louis,

**3**.**Burmester GR, Pezzutto A, Wirth J, 2003**. *Color Atlas of Immunology*. Thieme, Stuttgart –New York
**4**.**Caceci Th. -2015**. **Electronic textbooks. Doctor C's On Line Histology.** http://www.doctorc.net/
**5**.**Cotea C. –2014**. *Histologie specială.* Ed. Tehnopress, Iaşi
**6.EroschenkoVP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ tenth edition. Lippincott Williams and Wilkins
**7**.**Eurell JA, Frappier BL,** 2006, *Dellmann's Textbook of Veterinary Histolog*y, 6th ed, Blackwell, Ames, Iowa, USA
**8**.**Junqueira L, Carneiro J, 2008**. *Basic Histology*. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil
***9***.**Krause, W J.. 2005**. Krause's Essential Human Histology. www.missouri.edu/~pathwjk
**10. Kuchnel W, 2003** Color Atlas of Cytology and Microscopic Anatomy. Thieme Stuttgart –New York
**11.Ross MH, Wojciech P-2016**. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 7th edition, Ed.Wolters Kluver USA
**12Ross MH, Wojciech P,** 2011, *Histology. A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins
**13.Miclăuş V. 2012**. Biologie celulară şi Histologie generală, Ed. Risoprint.
**14.Nanci A, 2013**. *Ten Cate's Oral Histology*, Nanci, Elsevier.
14.**Saladin KS, 2012**. *Anatomy Physiology: The Unity of Form and Function*. Ed. McGraw Hill, USA
**15.Stevens A, Lowe JS, 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier.
16.**Solcan Carmen- 2011**. *Histologie*, Ed. Performantica, Iaşi
**17.*Wood JD, 2009**, Gastrointestinal Physiology, in Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine (Rhoades RA, Bell DR eds,.3rd ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, pp. 463–496*
18.**Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier
19 http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/git/git.htm
20 http://cellstosymptoms.com/gastrointestinal/tired-all-the-time/
21.https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Smooth_muscle_histology_002.jpg
22. https://www.slideshare.net/QuanFuGan/histology-of-gastrointestinal-tract?next_slideshow=1
23. https://ro.pinterest.com/pin/521080619362459666/
24 http://www.doctorc.net/Labs/Lab17/Lab17.htm
25, https://en.wikipedia.org/wiki/Tooth_enamel
26.http://www.doctorc.net/Labs/Lab17/Lab17.htm
27.https://www.quora.com/Is-it-true-that-regenerating-organs-and-limbs-using-stem-cells-is-much-easier-than-regenerating-teeth
28.http://www.keyword suggestions.com/cGVyaW9kb250YWwgbGlnYW1lbnQgc2hhcnBleSdzIGZpYmVycw
29. https://www.slideshare.net/QuanFuGan/histology-of-gastrointestinal-tract?next_slideshow=1
30. https://ro.pinterest.com/pin/369928556874117975/
31. https://www.studyblue.com/notes/note/n/digestion/deck/5772046
32.https://www.slideshare.net/GLADIADORVASCO/histology-of-gastrointestinal-tract-and-circulatory-systemCol HE x200
33.https://ro.pinterest.com/pin/369928556874117644/
34.https://www.slideshare.net/meducationdotnet/histology-within-the-gi-tract-from-cheek-to-cheek
35.http://www.pathologyoutlines.com/topic/smallbowelnormalhistology.html
36..http://www.siumed.edu/~dking2/erg/GI125b.htm
37. http://www.siumed.edu/~dking2/erg/GI007b.htm
38. http://www.sighet-online.ro/index.php?option=com_content&view=article&id=19483:genaralitati-despre-anatomia-dintelui&catid=61:sanatate&Itemid=90

## 5. GLANDELE ANEXE ALE SISTEMULUI DIGESTIV

Sunt reprezentate de: ***glande salivare, pancreas, ficat și vezica biliară***.

Pancreasul are un rol important în secreția enzimelor care participă la digestie în duoden și a hormonilor, insulina și glucagonul, eliberați în sânge. Prin secreția exocrină și endocrină pancreasul participă la metabolizarea substanțelor nutritive absorbite.

Ficatul secretă exocrin bila cu rol important în metabolismul lipidelor. Alte funcții majore ale ficatului sunt în metabolismul carbohidraților, proteinelor, inactivarea și catabolizarea unor substanțe toxice sau medicamente. Participă și la metabolismul fierului, sinteza proteinelor plasmatice, a factorilor coagulării. Rolul vezicii biliare este de a realiza absorbția apei din bilă și de a o depozita sub o formă concentrată, eliberând-o în funcție de necesitățile digestiei[6,7,9].

### 5.1 Glandele salivare

Glandele salivare secretă saliva, un lichid complex cu rol lubrifiant, digestiv și protector. Aceasta este produsă de 3 glande salivare pereche *majore*: *parotida, submandibulara şi sublinguala* la care se adaugă glande accesorii *minore* dispersate în mucoasa orală[1,4]. *Glandele salivare minore secretă continuu şi sunt sub control local.* Glandele majore secretă în special ca răspuns la acţiunea parasimpaticului, care este indusă prin stimuli psihologici, chimici şi fizici.

***Arhitectura glandelor salivare*** este asemănătoare, având modelul organelor parenchimatoase. Sunt acoperite de o ***capsulă***, formată din țesut conjunctiv, bogată în fibre de colagen din care se desprind ***septe ce împart teritoriul în lobuli***[6,7] (fig. 5.1).

Fiecare lobul conţine mai multe unităţi secretorii și un sistem de canalicule ramificate (fig. 5.2). Două tipuri de celule secretoare intră în structura acinilor glandulari: ***seroase, mucoase dar și celule mioepiteliale***[7,18]. Ultimele sunt situate la periferia acinilor, sprijinite pe membrana bazală şi prin contracţia acestora ajută la eliminarea secreţiei. Acinii secretori se deschid în sistemul canalicular al glandei care este implicat în modificarea compoziției salivei și conducerea acesteia în cavitatea orală [4,20].

***Celulele seroase***, sunt piramidale, sprijinite pe membrana bazală iar porțiunea apicală, îngustă, cu microvili mici vine în contact direct cu lumenul canalicular. Celulele seroase stabilesc joncțiuni complexe între ele și formează o structură sferică, numită acin. Polul apical al celulelor delimitează central un lumen îngust. Acinul, asemănător unei bobițe de strugure este atașat de un "ciorchine", care corespunde sistemului canalicular al glandei salivare. Aceste celule prezintă caracteristicile histologice ale celulelor secretoare de proteine[9,11].

***Celulele mucoase*** au forma cilindrică sau cuboidă; nucleul celulei este ovalar, uneori aplatizat, situat în porțiunea bazală. Acestea prezintă caracteristicile histologice ale celulelor mucosecretoare, conținând glicoproteine implicate în

umectare și lubrefiere. Majoritatea glicoproteinelor salivare sunt mucine în care carbohidrații ocupă 70-80% din compoziția acestora. Frecvent celulele mucoase formează structuri tubulare cilindrice[16,18].

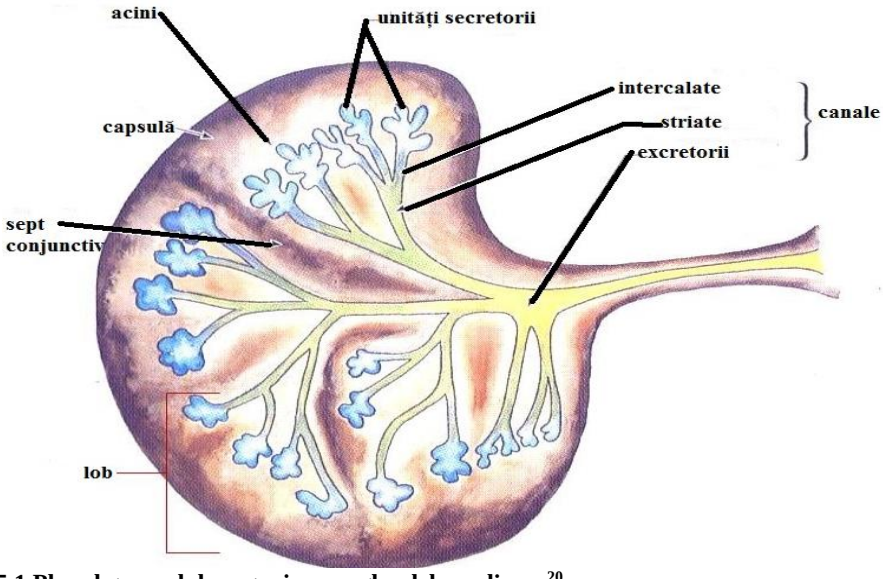



**Fig.5.1 Planul general de organizare a glandelor salivare[20]**

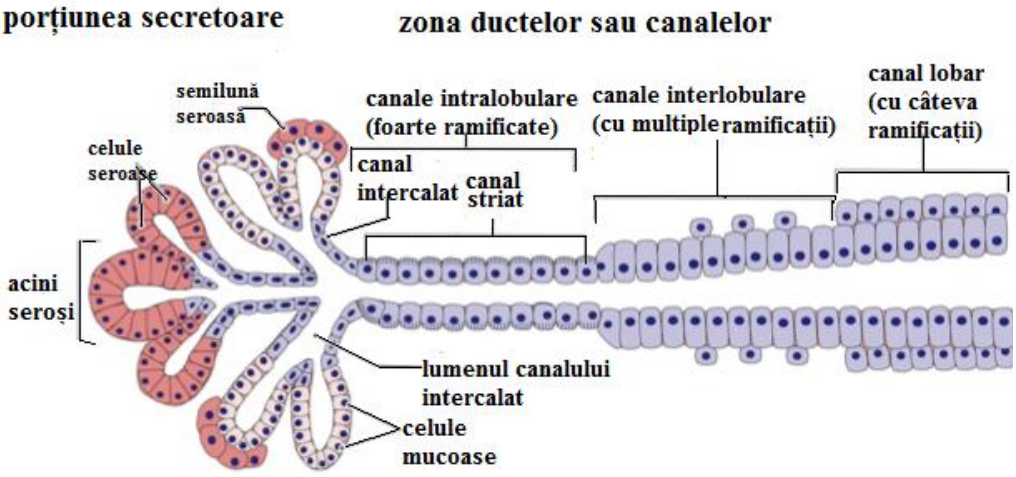



**Fig. 5.2 Schița unei glande salivare[21]**

***Glandele submandibulare și sublinguale au ca unități morfofuncționale acinii micști*** (fig. 5.3; 5.4). Celulele mucoase formează tubuli glandulari la capătul cărora celulele serose sunt aranjate în semilună[1,11].

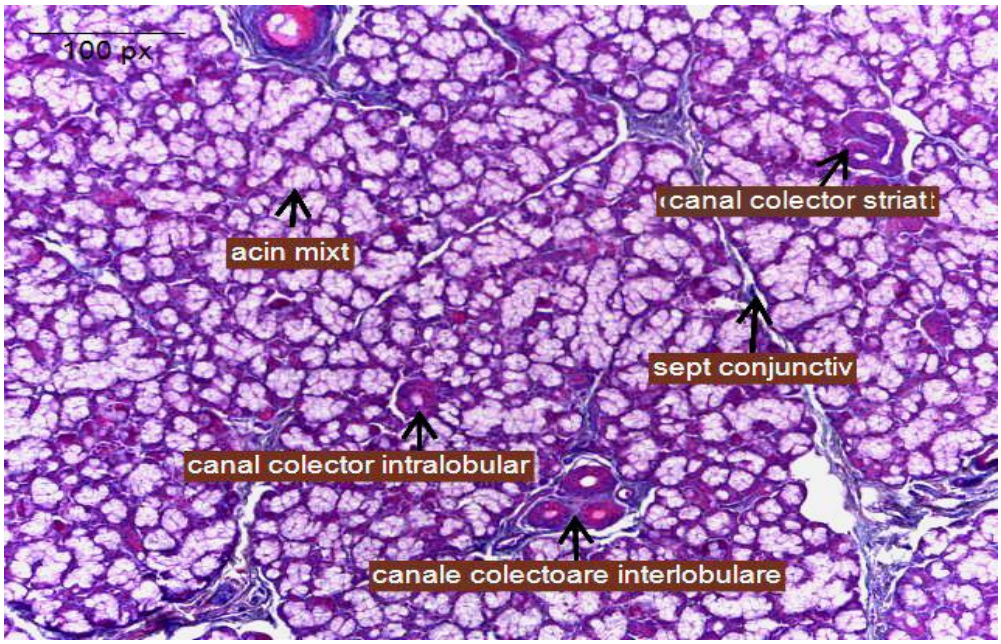


**Fig. 5.3 Glanda mandibulară de porc. Col HEA x100.**

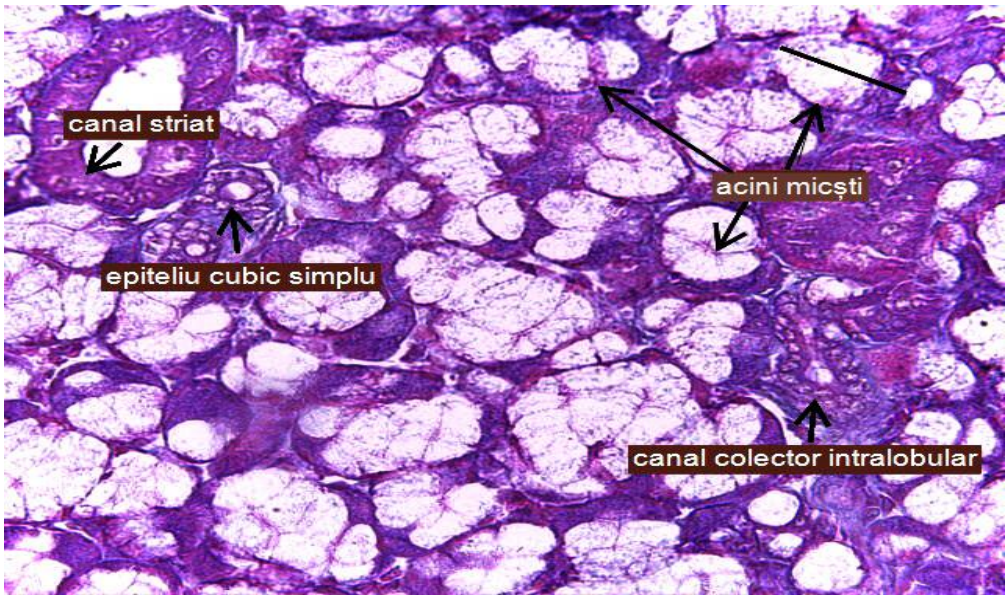


**Fig. 5.4 Glanda mandibulară de porc. Col HEA x400.**

***Celulele mioepiteliale*** (fig.5.5) sunt situate între membrana bazală a epiteliului și membrana celulelor secretoare din structura acinilor și a canaliculelor intercalate (în proporție mai mică). ***Canaliculele intercalate*** formează porțiunea inițială a sistemului.

Fiecare celulă mioepitelială înconjoară câte un grup de 2-3 celule secretoare (unitate secretoare). Ele pot fi uneori ramificate fiind numite și celule în coșuleț. Celulele mioepiteliale de la nivelul canalelor intercalate sunt fusiforme, asemănătoare leiocitelor, paralele cu axul canalicular. Intre celulele mioepiteliale și cele secretoare se stabilesc joncțiuni de tipul desmozomilor. ***Rolul principal al celulelor mioepiteliale este de a preveni supradistensia acinilor, ca urmare a creșterii presiunii intraluminale***[7,18]**.**

Celulele canalelor striate prezintă la microscopul electronic invaginații ale membranei bazale (striațiile observate la microscopul optic) până la nivelul nucleului, care este situat central. Paralel cu invaginațiile sunt dispuse mitocondriile în număr mare, care furnizează energie pompelor transportoare de ioni. ***Canalele intercalate și cele striate sunt numite și canale intralobulare***, fiind localizate în interiorul lobulilor glandulari[7,9].

Canalele striate converg și se continuă cu ***canalele din septele conjunctive interlobulare sau excretoare***. Inițial aceste canale sunt căptușite de un epiteliu cubic stratificat sau pseudostratificat, în timp ce distal prezintă un epiteliu cilindric stratificat[13,16].

***Canalul excretor principal al fiecarei glande salivare mari se deschide în cavitatea orală și este căptușit de un epiteliu pavimentos stratificat necheratinizat***.

Vasele și nervii pătrund în glanda salivară prin hil, apoi se ramifică și se distribuie fiecărui lobul glandular. In jurul acinilor și canalelor de conducere a secreției se află un plex vascular și nervos. Capilarele periacinare au un rol important în activitatea secretorie a acinilor și se află sub influența sistemului nervos vegetativ. Mirosul sau gustul alimentelor stimulează parasimpaticul și determină vasodilatație și o secreție salivară apoasă abundentă. Stimularea simpatică induce o secreție salivară redusă, vâscoasă și bogată în componente organice[13,18].

***Acinii glandulari exocitează produșii de secreție în canaliculele intercalate***, căptușite de celule epiteliale cubice. Aceste celule în urma diviziunii se pot diferenția în celule secretoare sau în celule canaliculate. Prin unirea a două trei canalicule intercalate se formează un ***canal striat***[1,7,18] (fig. 5.6).

### 5.1.1 Glanda parotidă

***Parotida este o glandă tubulo-acinară ramificată, care are ca unitate morfofuncțională acinul seros.*** Secreția celulelor seroase este ***bogată în amilază***, care are un rol important în ***inițierea digestiei carbohidraților***. Aceasta continuă în stomac, până când sucul gastric produce acidifierea alimentelor ingerate care va inactiva amilaza salivară[2,5]. Țesutul conjunctiv din structura glandelor salivare conține plasmocite secretoare de IgA și limfocite[18].

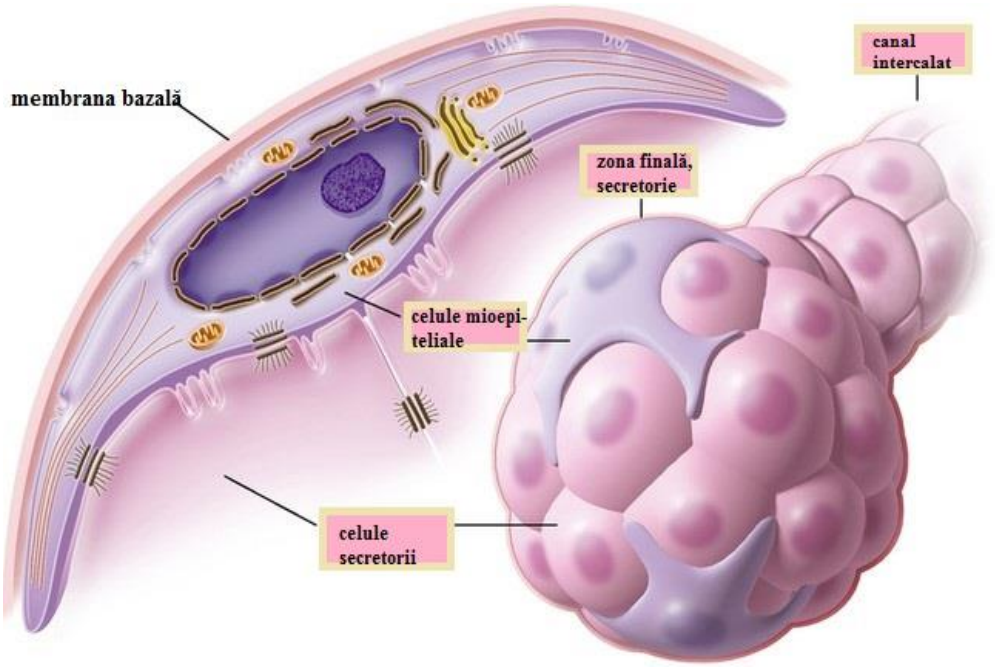



**Fig. 5.5 Organizarea generală a unui acin glandular[22].**

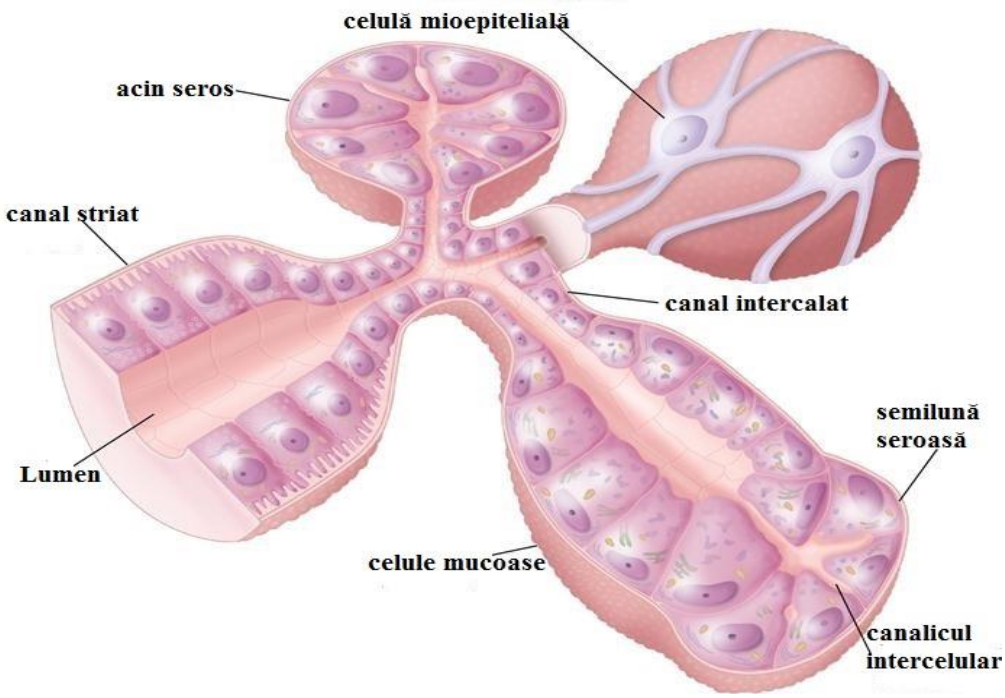



**Fig.5.6 Unitățile secretorii ale glandelor salivare[23].**

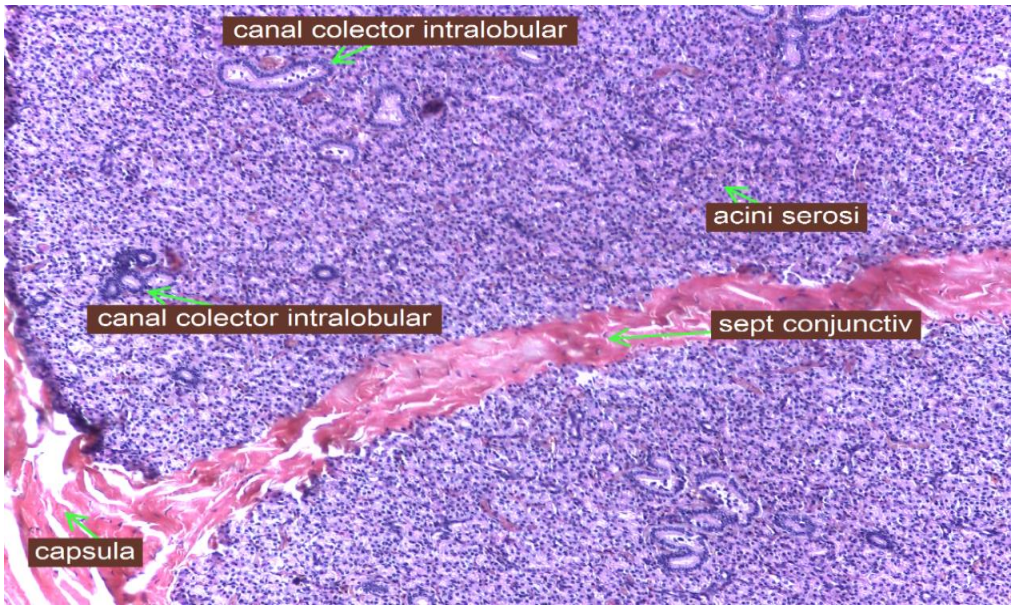



**Fig . 5.7a Glanda parotidă de porc. Col HE x40**

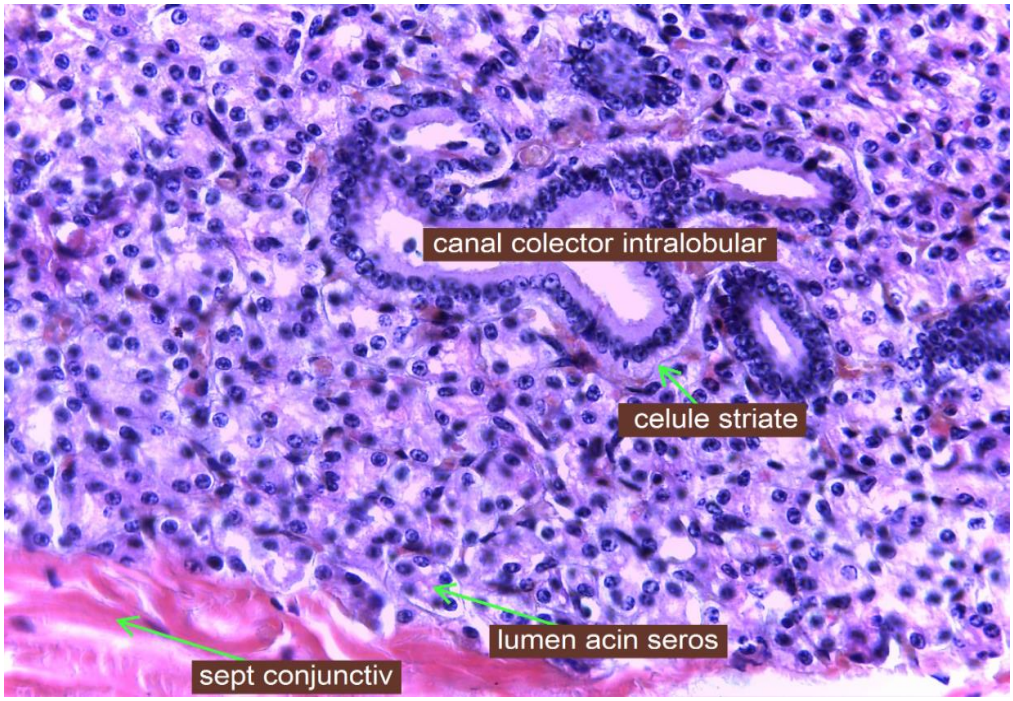



**Fig . 5.7b Glanda parotidă de porc. Col HE x400**

### 5.1.2 Glandele submandibulare și sublinguale

***Glanda submandibulară*** este tubuloacinară ramificată, având ca unitate morfofuncțională ***acinul mixt***, format predominant din celule mucoase și seroase (fig. 5.8). ***Celbulele seroase*** sunt piramidale, cu nucleu rotund și citoplasmă bazofilă. Cele seroase formează semilune seroase (***Gianuzzi) care ocupă 1/3 din volumul acinului***[3,4]. Celule acinare prezintă invaginații ale membranei laterale și bazale ale celulelor localizate în apropierea patului vascular, care determină creșterea suprafeței de schimb ionic de 60 de ori, facilitând astfel schimbul de electroliți și apă.

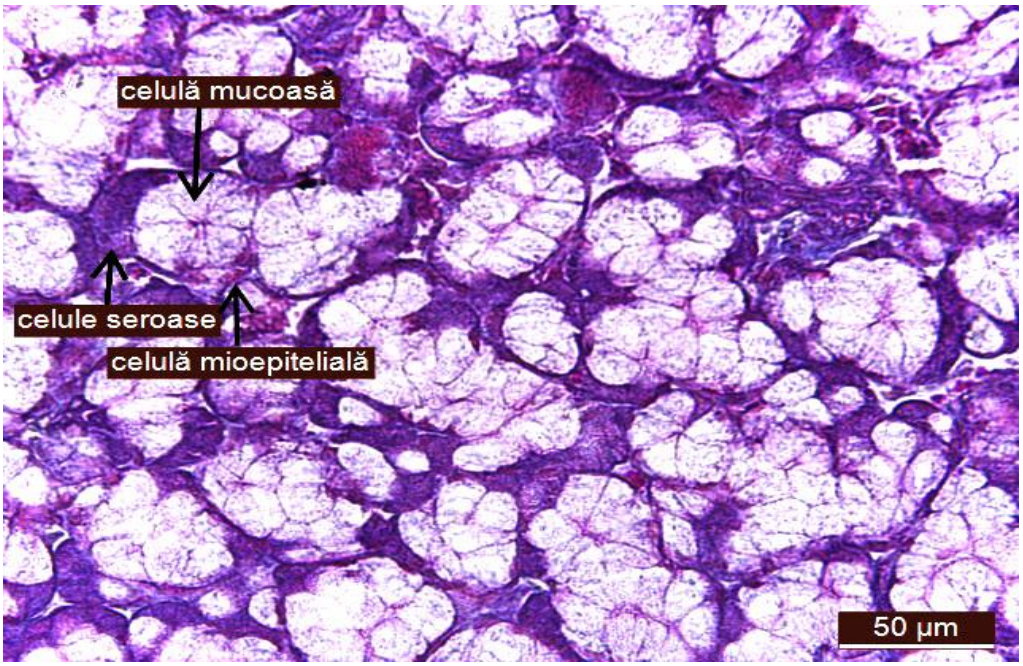


**Fig. 5.8 Glanda mandibulară de porc. Col HEA x400**

Secreția glandei mandibulare are activitate *amilazică redusă*, care se datorează activității celulelor seroase[7,9].

***Glanda sublinguală*** este tubuloacinară ramificată, unitatea morfofuncțională fiind acinul mixt, ca și glanda mandibulară. Celulele semilunei seroase secretă de asemenea *lizozim*. Canalele intralobulare sunt mai puțin dezvoltate comparativ cu ale altor glande salivare mari[2,3].

***Glandele salivare mici*** accesorii sunt lipsite de capsulă și distribuite difuz în mucoasa și submucoasa cavității orale. Majoritatea glandelor mici au ca unități morfofuncționale acini mucoși. In structura glandelor salivare mici intră frecvent și aglomerări de limfocite și plasmocite secretoare de IgA[8].

Glandele salivare produc o cantitate mare de secreție în funcție de specie (aproximativ 1 litru la om) care intră în cavitatea bucală prin diferite canale excretoare

mari. ***Contracția celulelor mioepiteliale*** (care înconjoară acinii secretori și canalele intercalare) ***determină eliminarea și conducerea secreției*** acinilor glandulari[13,15].

Saliva este o secreție mixtă produsă de celule în diferite glande. Deși în compoziția salivei componenta majoră este apa, aceasta conține ioni, mucus, enzime și anticorpi (Ig). ***Analizatorii gustativi, olfactivi, vizuali și prezența alimentelor în gură, cauzează stimularea autonomă a glandelor salivare***. Secreția salivară crește și este stimulată eliberarea ei în cavitatea bucală [6, 14].

Saliva prezintă numeroase funcții: umectarea alimentelor, lubrefierea cu ajutorul salivei a bolului mestecat facilitează înghițirea, trecerea prin esofag în stomac. Saliva mai conține numeroși electroliți (calciu, potasiu, sodiu, cloruri, ioni de zinc, bicarbonat).

Dintre enzimele digestive, ***amilaza*** este prezentă în salivă. Aceasta este produsă mai ales în acinii seroși din glandele salivare. Amilaza salivară inițiază descompunerea amidonului în carbohidrați mici în scurt timp când alimentele sunt prezente în cavitatea orală. Odată ajunse în stomac alimentele sunt acidifiate prin sucurile gastrice, o acțiune prin care activitatea de digestie a amilazei scade[5,6].

Saliva controlează flora bacteriană în cavitatea bucală și o protejează de agenți patogeni. ***Celulele semilunelor seroase secretă lizozim***, enzimă care degradează peretele celular al anumitor tipuri de bacterii și inhibă multiplicarea lor în cavitatea orală. ***Unele celule din structura acinilor și a canaliculelor intercalate secretă lactoferina***. Aceasta leagă fierul. Absența fierului împiedică multiplicarea bacteriilor[13,16].

Conține și anticorpi, respectiv IgA, produsă de plasmocitele din țesutul conjunctiv al glandelor. Celulele acinare sintetizează o componentă secretorie care se leagă de IgA și ajunge în salivă. IgA secretorie formată realizează un complex cu antigenii și asigură apărarea imunologică împotriva bacteriilor din cavitatea bucală[1,5].

În timpul circulației salivei prin sistemul canalicular al glandelor salivare se produce o modificare a conținutului în ioni prin transportul selectiv, resorbție sau secreția ionilor. ***Celulele canalului intercalat secretă ioni de bicarbonat în lumenul canalicular și absorb clorurile din secreția circulantă. Celulele canalelor striate realizează o resorbție activă a sodiului din salivă, în timp ce potasiul și bicarbonatul trec în secreția salivară[7,18].*** Mitocondriile alungite prezente în pliurile de la baza celulelor striate sunt caracteristice celulelor implicate în transportul lichidelor și electroliților care tranversează membrana celulară.Canalele striate ale fiecărui lobul se deschid în canalele excretorii sau interlobulare care formează cel mai important canal pentru fiecare glandă, ltimile se deschid în cavitatea bucală[4,20].

### 5.2 Pancreasul

Pancreasul este o glandă amficrină, care ***secretă enzime digestive exocrin și hormoni endocrin.***

***Componenta exocrină*** a pancreasului este formată din ***acini seroși***, asemănători din punct de vedere structural cu cei din glanda parotidă[2,4] (fig. 5.9).

***Diferența dintre parotidă și pancreasul exocrin*** la examenul histologic este dată de **absența canalelor striate și prezența insulelor Langerhans**.

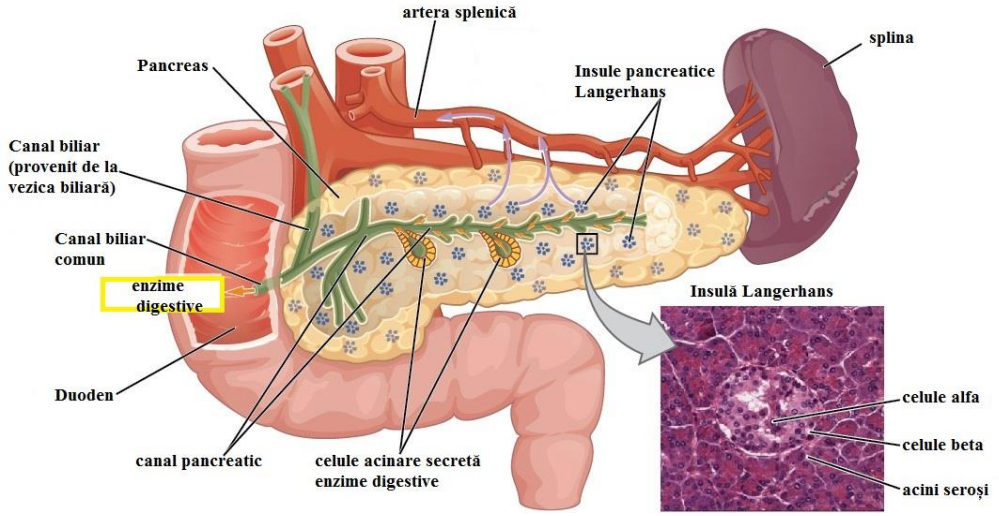



**Fig. 5.9 Aspecte anatomice și histologice ale pancreasului[24].**

*O caracteristică importantă o constituie* ***porțiunea proximală a canaliculelor intercalate care pătrund în lumenul acinilor pancreatici.*** *Celulele centroacinare au citoplasmă colorată deschis, un nucleu mare care aparține porțiunii intra-acinare a canaliculelor intercalate (fig. 5.10). Aceste celule se întâlnesc numai în pancreas.*

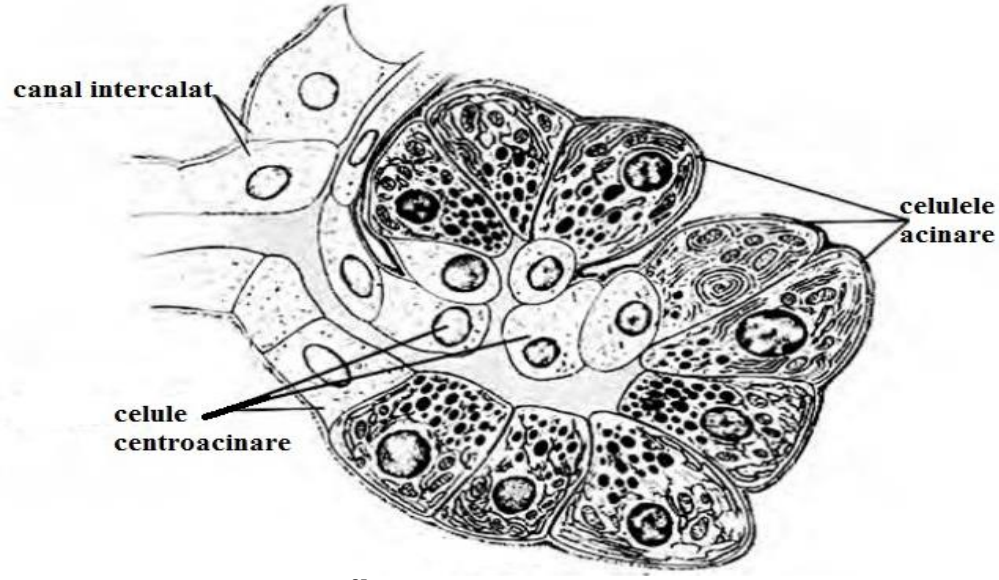



**Fig. 5.10 Detalii ale acinului seros[25].**

***Canaliculele se reunesc și se deschid în canaliculele intralobulare, care la rândul lor converg și formează canale interlobulare***, cu diametru mai mare, căptușite de un epiteliu cilindric și prezente la nivelul septelor conjunctive.

***Acinul seros*** este format din ***celule prismatice înalte***, cu o bază largă şi un pol apical efilat. Polul apical al celulelor delimitează un ***lumen strâmt***. Nucleii sunt veziculoşi, situaţi în treimea mijlocie sau inferioară. Celulele au structură caracteristică celor secretoare de proteine. Numărul granulelor de secreție (zimogen), variază în funcție de fazele digestiei și este maxim la animalele în repaus digestiv prelungit[1,5].

***Pancreasul este acoperit de o capsulă*** formată din țesut conjunctiv din care se desprind ***septe care delimitează lobulii pancreatici***. Acinii seroși pancreatici sunt înconjurați de o membrană bazală epitelială dublată de o teacă de fibre de reticulină și de o rețea capilară, esențială în desfășurarea proceselor secretoare[1,4,16] (fig. 5.11; 5.12).

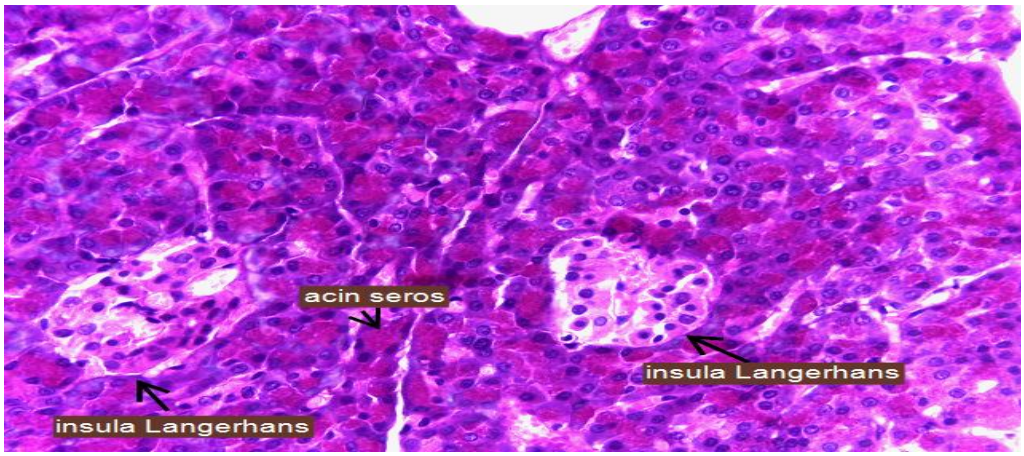



**Fig. 5.11 Lobul pancreatic de pisică. Col HEA x200**

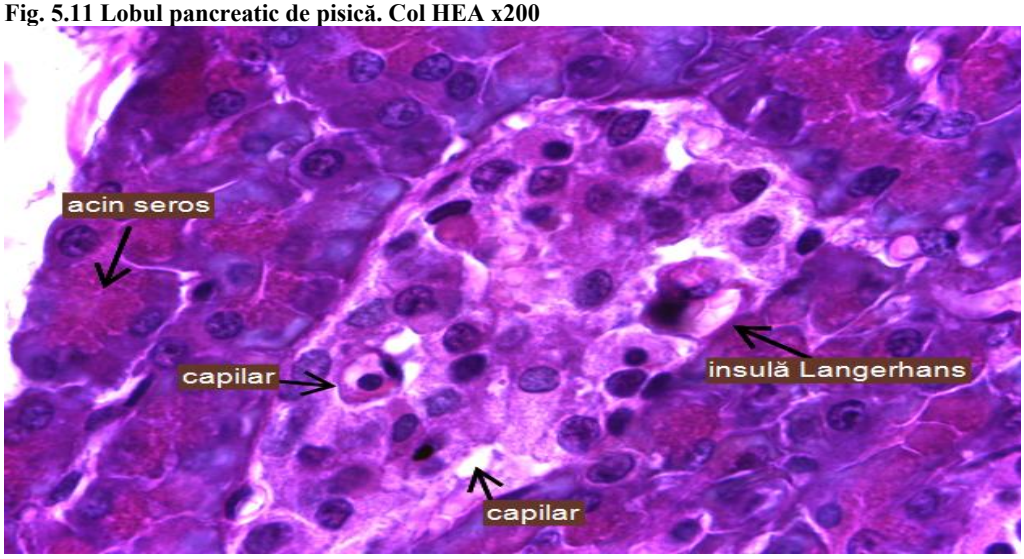



**Fig. 5.12 Lobul pancreatic. Pancreas de pisică. Col HEA x 900**

***Pancreasul endocrin este răspândit printre acinii exocrini***, colorat mai deschis, vascularizat, sub forma ***insulelor pancreatice Langerhans*** (fig.5.12). Fiecare insulă este înconjurată de fibre de reticulină. Prin tehnici de imunohistochimie au fost puse în evidență patru tipuri de celule în fiecare insulă pancreatică: alfa, beta, delta și celulele polipetidice (PP) pancreatice[17,18] (fig.5.13).

***Celulele alfa (***secretă glucagonul***)*** constituie ***20%*** din insulă și sunt localizate la periferia acesteia.

***Celulele beta*** sunt cele mai numeroase constituind aproximativ ***70%*** din insule, concentrate în zona centrală și ***secretă insulina***. Celulele rămase sunt răspândite printre cele două tipuri menționate.

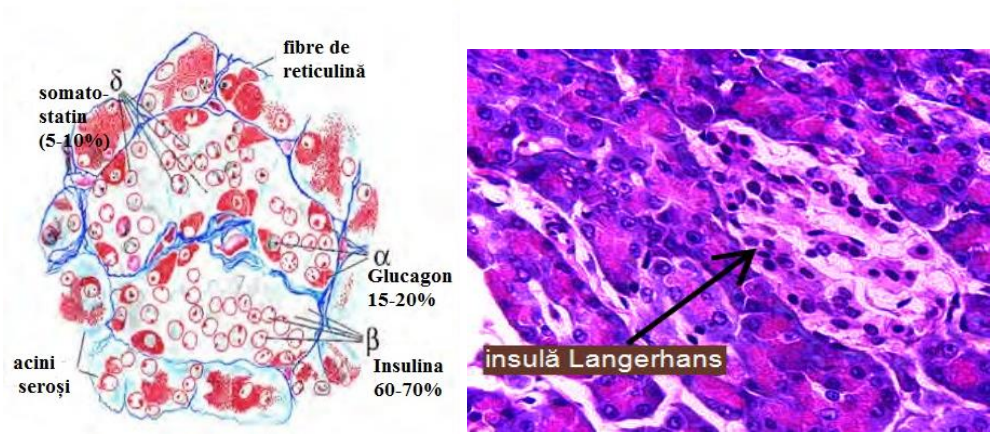



**Fig. 5.13a. Insula Langerhans[26]. b. Pancreas de pisică. Col. HE x400**

***Pancreasul exocrin produce numeroase enzime digestive*** care sunt eliberate din acinii glandulari prin canale excretorii, în timp ce diferiți hormoni sunt transportați prin vasele sanguine.

Doi hormoni intestinali, ***secretina și cholecistokinina (CCK***) sunt ***secretați de celulele enteroendocrine (APUD) din mucoasa duodenală***, în rețeaua sanguină și reglează secreția pancreatică. Ambii hormoni împreună cu stimularea vagală ***reglează secreția exocrină și endocrină[5,18].***

Ca răspuns la prezența chimului acid în intestinul subțire (duoden) se eliberează ***secretina, hormon care stimulează secreția exocrină a celulelor pancreatice***. ***Acestea produc o cantitate mare de lichid apos bogat în ioni de bicarbonat de sodiu.*** Acest lichid, care are sau nu activitate enzimatică este în primul rând ***produs de către celulele centroacinare*** (care căptușesc canalicul mic intercalat). Funcția majoră a acestei secreții bogată în bicarbonat este de neutralizare a acidității chimului, stopare a acțiunii pepsinei din stomac și de a creea un pH neutru în duoden pentru a favoriza acțiunea diferitelor enzime digestive[5,7] .

Ca răspuns la prezența lipidelor și proteinelor în intestinul subțire, ***cholecistokinina este eliberată în rețeaua sanguină și stimulează celulele acinare ale pancreasului să secrete o cantitate mai mare de enzime***. Dintre enzimele pancreatice

amintim***: amilaza pancreatică pentru digestia carbohidraților, lipaza pentru digestia lipidelor, dezoxiribonucleaza și ribonucleaza pentru digestia acizilor nucleici și enzimele proteolitice ca: tripsinogen, chimiotripsinogen și pirocarbopeptidaza[5,7,9].***

***Enzimele pancreatice*** sunt produse în primul rând în celule acinare ***sub formă inactivă, iar activarea lor se produce*** în duoden ***prin enterochinaze*** secretate de celule ale mucoasei intestinale. Aceste enzime ***convertesc tripsinogenul în tripsină*** care ulterior devine activă[18].

***Pancreasul endocrin secretă*** doi hormoni majori care reglează nivelul și metabolismul glucozei în sânge. Celulele alfa secretă ***glucagonul, care este eliberat ca răspuns la scăderea nivelului glucozei în sânge. Glucagonul, hormon hiperglicemiant*** (crește glucoza din sânge), determină conversia accelerată (în hepatocite) a glicogenului, aminoacizilor și acizilor grași în glucoză[8,11].

***Celulele beta produc insulina. Eliberarea acesteia este stimulată de creșterea glucozei în sânge, după masă. Insulina scade nivelul glucozei din sânge prin accelerarea transportului membranar al glucozei în interiorul hepatocitelor, celulelor musculare și adipocitelor[17].***

Insulina accelerează conversia glucozei în glicogen de către hepatocite. Efectul insulinei asupra nivelului glucozei în sânge este opus glucagonului[3,4].

***Celulele delta*** secretă ***somatostatinu***l care inhibă activitatea secretorie a ambelor tipuri de celule alfa și beta, prin acțiunea locală în interiorul insulei pancreatice.

***Celulele polipetidice pancreatice (PP)*** produc hormonul polipetidic pancreatic care inhibă producerea enzimelor pancreatice și secreția alcalină[3,18].

## 5.3 Ficatul

***Ficatul, vezica biliară și pancreasul sunt organe accesorii ale tractului digestiv*** care eliberează produși de secreție în intestinul subțire prin canale excretorii. Canalul biliar (coledoc) și pancreatic se pot uni la deschiderea în duoden (la om și pisică)[2,15]. Astfel, bila din vezica biliară și enzimele digestive din pancreas intră în duoden.

***Stroma hepatică.*** La periferie ficatul este acoperit de ***capsula*** conjunctivă subţire formată din ţesut conjunctiv (capsula Glisson). Din ea se desprind ***septe conjunctive, care delimitează complet lobulii hepatici la porc*** (fig. 5.14). La celelalte specii lobulii sunt delimitaţi prin ariile portale aranjate în jurul venei hepatice terminale (venula centralobulară)[1,2,4].

***La nivelul hilului hepatic, vena portă şi artera hepatică pătrund în ficat, iar canalele; drept, stâng şi vasele limfatice hepatice părăsesc ficatul[8,17]***. Toate structurile enumerate sunt înconjurate de ţesut conjunctiv până la capătul distal sau proximal al acestora, la nivelul spaţiillor portale localizate între lobulii hepatici.

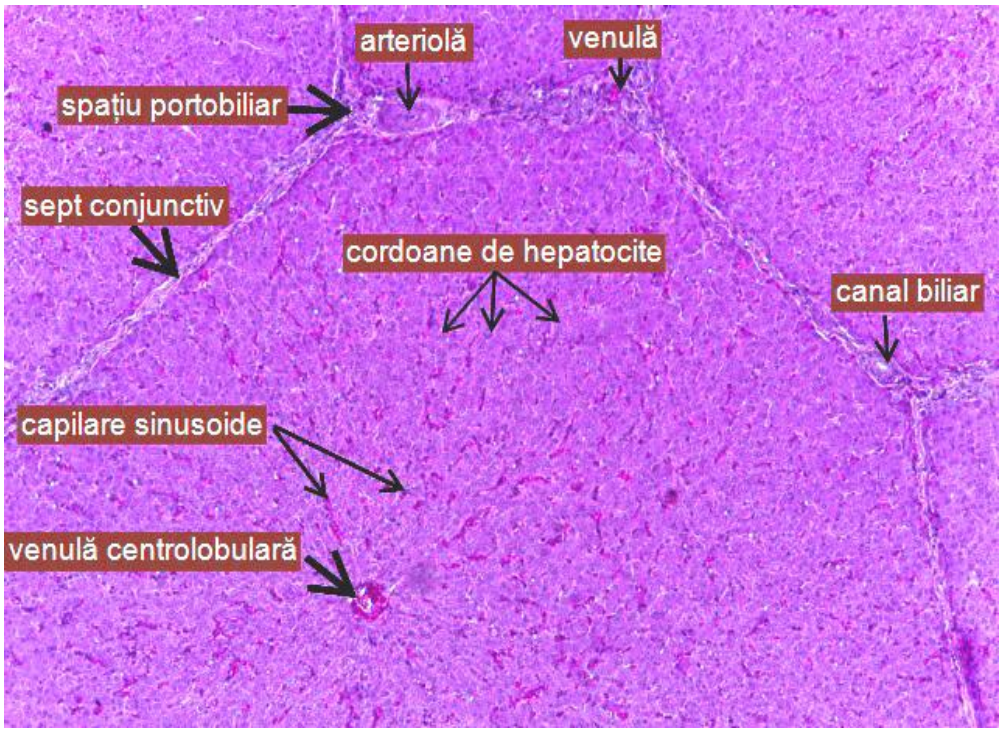



**Fig. 5.14 Ficat de porc. Colorația HEAx100**

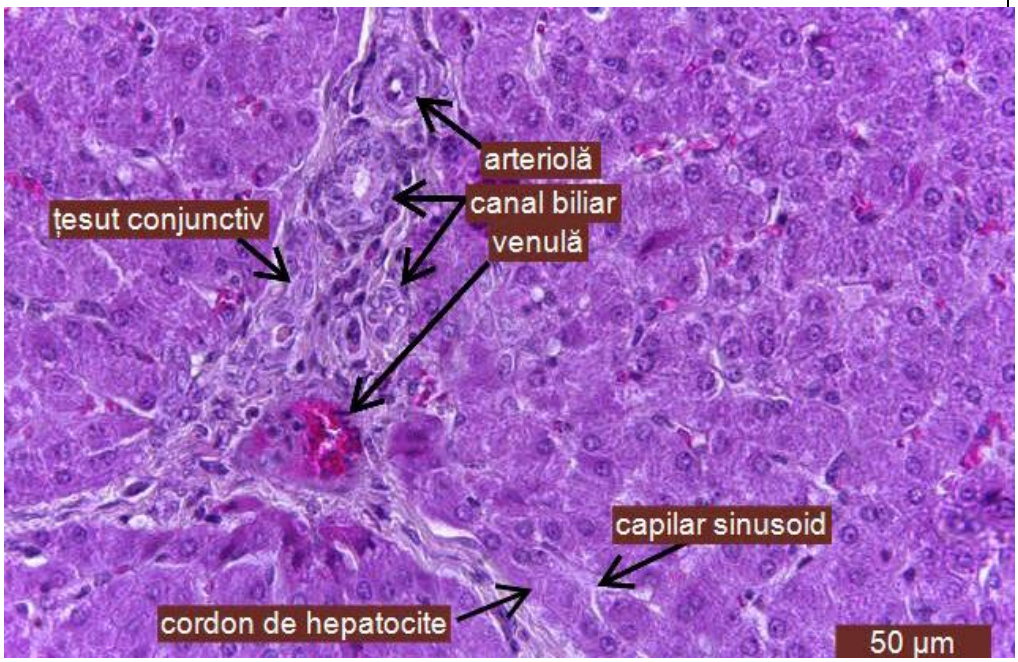



**Fig. 5.14 Ficat de porc. Colorația HEA x400.**

Fibrele de reticulină furnizează cea mai mare rețea conjunctivă suport a ficatului. ***La nivelul lobulilor hepatici fibrele de reticulină formează o reţea, care susţine hepatocitele, celulele endoteliale ale capilarelor sinusoide din structura lobulilor*** hepatici[10,15] (fig. 5.15). Realizează o rețea densă și în peretele venulei centrolobulare. În spațiul interlobular fibrele de reticulină converg cu fibrele de colagen pentru a înconjura venula portă, arteriola și canalul biliar [16, 18].

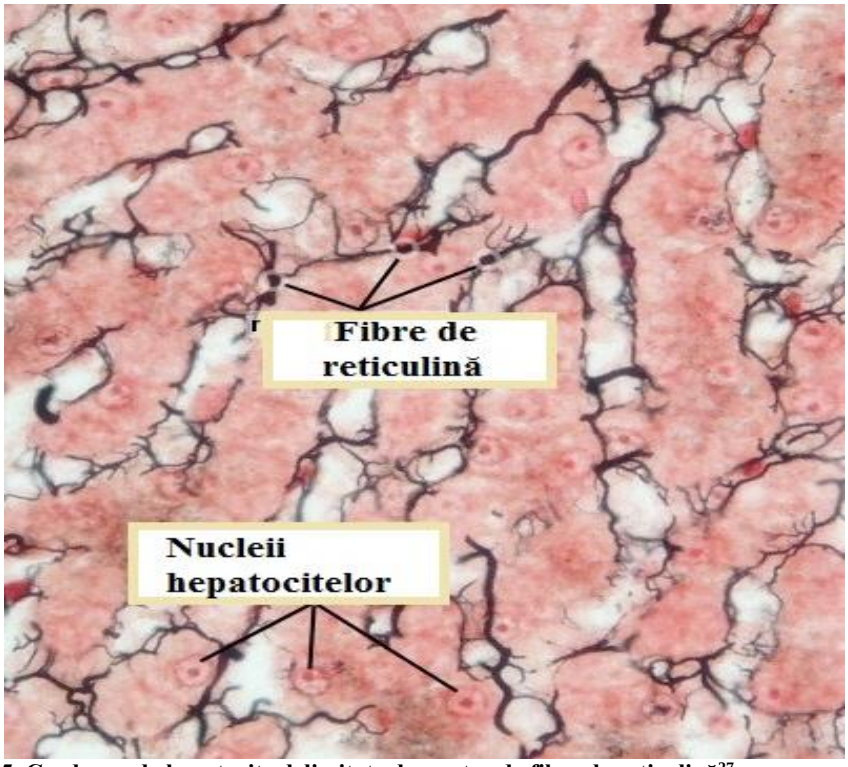



**Fig. 5.15 Cordoane de hepatocite delimitate de o rețea de fibre de reticulină[27].**

### 5.3.1 Lobulul hepatic clasic

***Lobulul hepatic clasic*** este cel ***de porc, care are formă poligonală*** şi este centrat de venula hepatică terminală (***venula centrolobulară***). Între trei-cinci lobuli hepatici se află un ***spaţiu Kiernan sau tractus portal***, cu ***arteriole*** (ramuri ale arterei hepatice), ***venule*** (ramuri ale venei porte), ***un canal biliar*** (parte a sistemului canalicular biliar), vase limfatice, filete nervoase şi ţesut conjunctiv[3,4,19](fig. 5.16; 5.17).

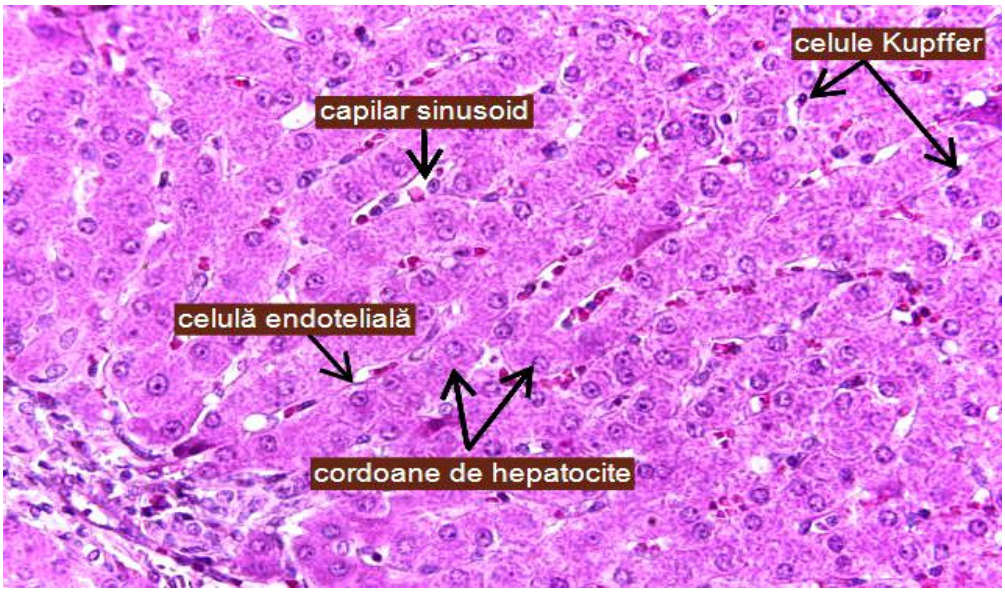


**Fig. 5.16 Ficat de porc. Lobul hepatic. Col HEA x400**

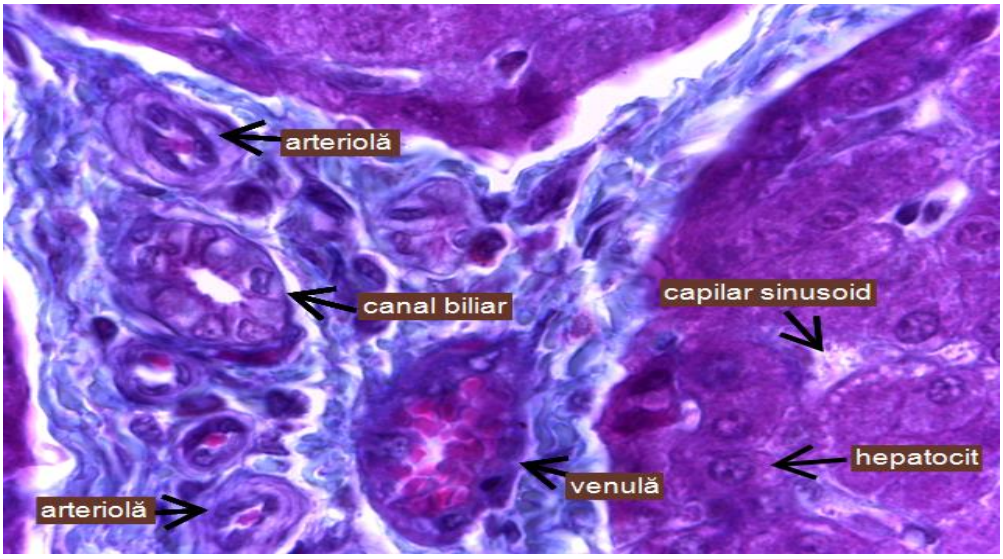


**Fig. 5.17 Ficat de porc. Spațiul portobiliar. Col HEA x900**

***Ductul sau canalul biliar*** este căptuşit de un epiteliu ***cubic simplu***. Are rolul de a transporta bila secretată de hepatocite în canalul hepatic şi ajunge progresiv în vezica biliară.

***Hepatocitele*** sunt aşezate în ***cordoane Remack şi dispuse radiar, de la venula centrolobulară spre periferie*** (fig. 5.18). Cordonul Remack este format din două rânduri de hepatocite, ale căror ***plasmaleme delimitează un canalicul biliar***. ***Cordoanele Remack sunt separate prin capilare de tip sinusoid***. *Celulele endoteliale*

*prezintă fenestraţii cu diametrul de 100nm, lipsite de diafragme, distribuite în grupuri. Membrana bazală a capilarelor sinusoide este discontinuă*[7,18].

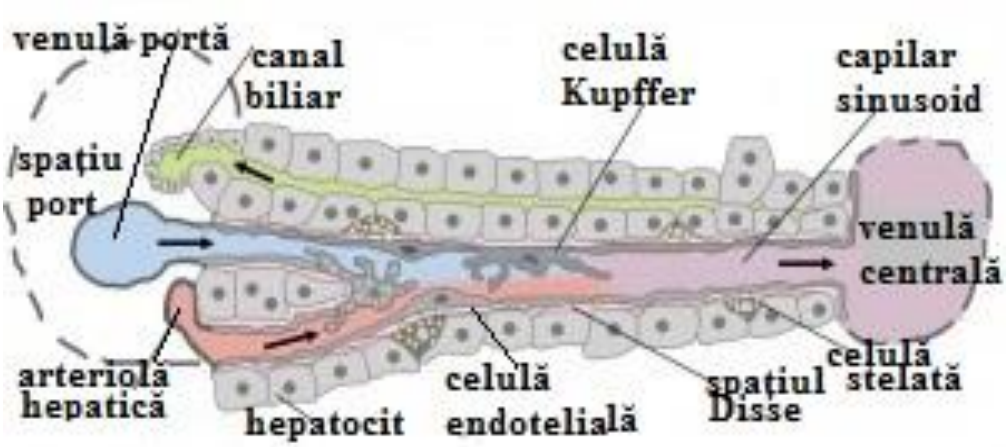



**Fig. 5.18 Organizarea cordoanelor hepatice[28].**

Spaţiile dintre celulele endoteliale conferă capilarelor sinusoide o permeabilitate crescută. ***Între hepatocite şi celulele endoteliale există un spaţiu numit Disse. Fenestrațiile și discontinuitatea endoteliului permit pătrunderea liberă în acest spațiu a plasmei, dar nu și a elementelor figurate, ceea ce facilitează schimbul de molecule (inclusiv macromolecule) între lumenul capilarelor sinusoide și hepatocite.***

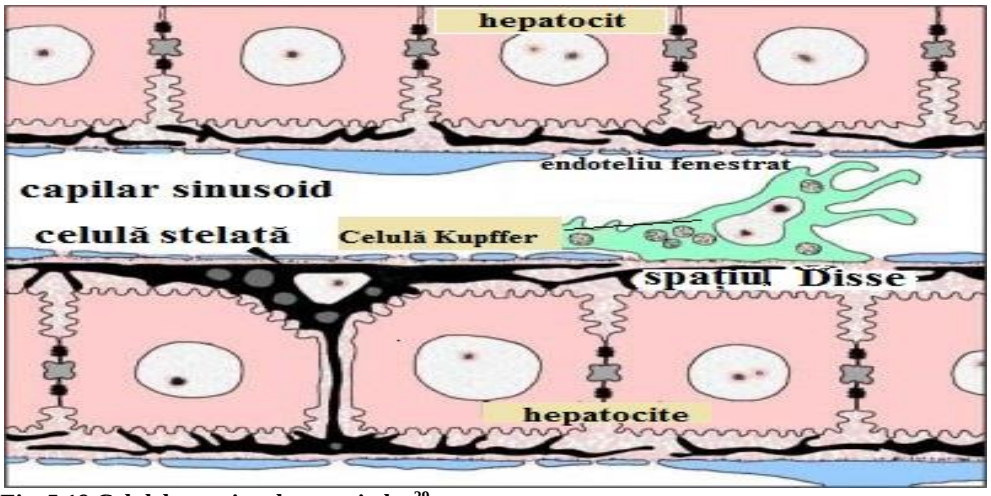



**Fig. 5.19 Celulele asociate hepatocitelor[29].**

Aceste schimburi sunt importante datorită numărului mare de macromolecule pe care le sintetizează hepatocitele (lipoproteine, albumina, fibrinogen) și le elimină în

sânge dar și pentru rolul ficatului de a absorbi și cataboliza o mare parte din macromoleculele toxice din sânge[5,7,17]. *La ME zona bazolaterală a hepatocitului care delimitează spațiul Disse prezintă numeroși microvili, care măresc suprafața pentru schimburile metabolice evidențiindu-se procese de pinocitoză și endocitoză*[13, 18] *(fig. 5.19).*

***Celulele care căptuşesc capilarele sinusoide sunt de trei tipuri: endoteliale*** majoritatea***, Kupffer*** implicate în fagocitoză (componente ale sistemului macrofagic monocitar) și ***celule stelate*** (lipocite hepatice) numite și Ito[4,7,18]. ***Celulele Kupffer*** sunt situate la nivelul suprafeței luminale a celulelor endoteliale și au următoarele funcții: ***fagocitarea hematiilor senescente; digestia hemoglobinei; secreția unor proteine cu rol în imunitate; distrugerea bacteriilor care ajung în vena portă de la nivelul intestinului gros.*** Celulele Kupffer reprezintă circa 15% din populația celulară hepatică, fiind localizate mai ales în regiunea periportală a lobulului hepatic[7,18] (fig. 5.20a,b).

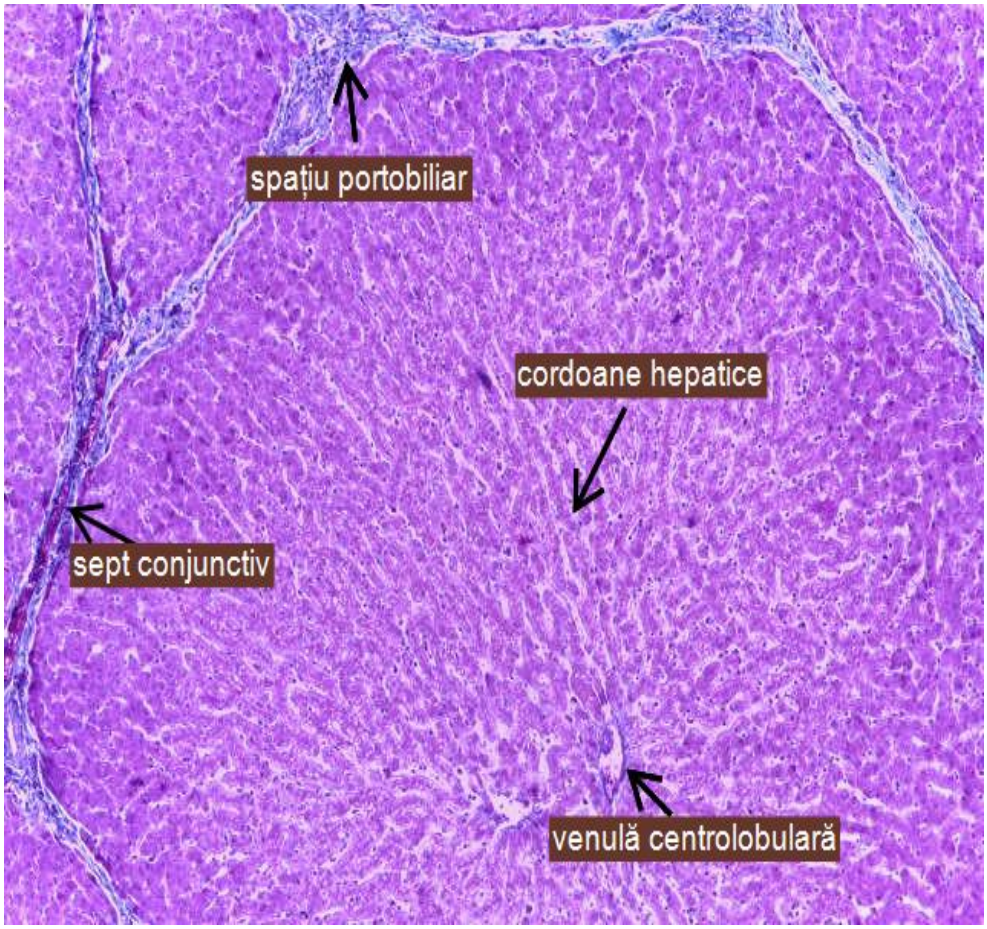



**Fig. 5.20a. Ficat de porc. Col HEA x100**

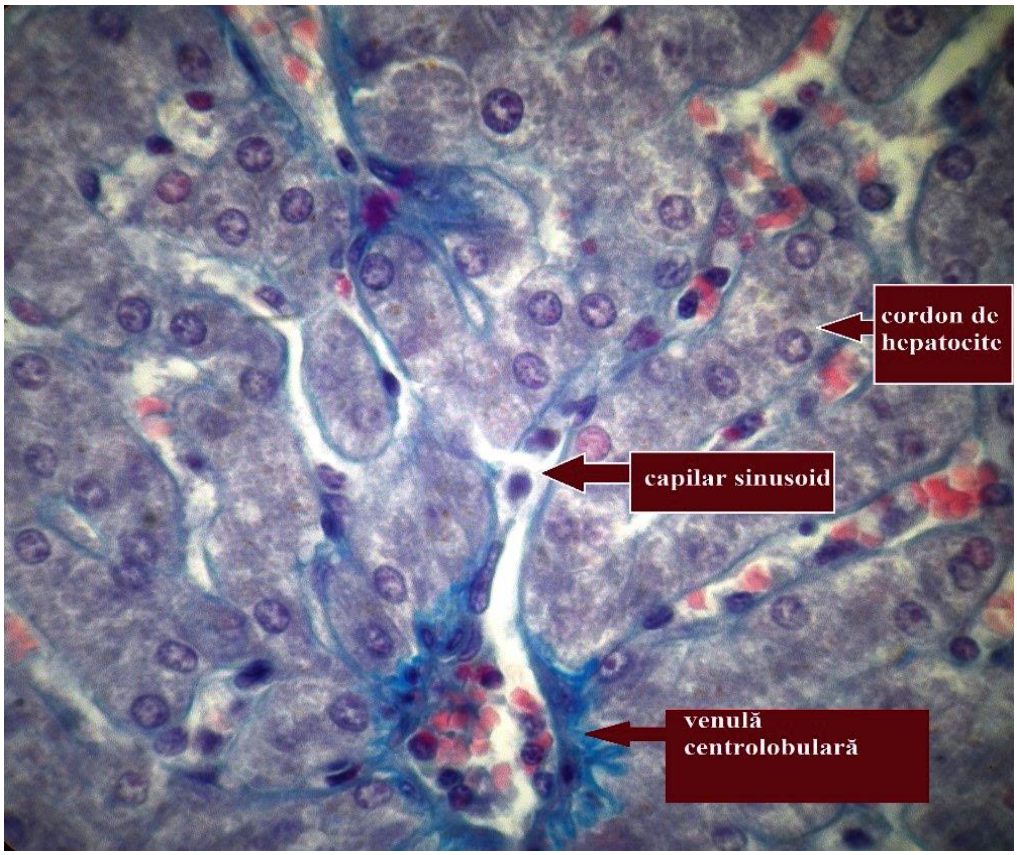


**Fig. 5.20b. Ficat de porc. Col HEV x900.**

***Celulele Ito*** (fig. 5.21) se disting greu la microscop, prezintă picături de lipide care conţin vitamina A, având următoarele funcţii într-un ficat sănătos: ***absorbția, depozitarea și eliberarea retinoizilor; sinteza și secreția multor proteine: colagen, proteoglicani, matricei extracelulare; secreția unor factori de creștere și a unor citokine; reglarea diametrului sinusoidelor hepatice ca răspuns la acțiunea diferitelor substanțe reglatoare (ex prostaglandine, tromboxanul A2)***. ***În timpul bolilor hepatice, aceste celule sunt capabile să producă o cantitate mare de colagen, cauzând fibroza caracteristică cirozei hepatice***[5,7]**.** Au fost evidențiate în ficat și ***celulele NK sau pit*** ți celulele dendritice cu rol în răspunsul imun local.

### 5.3.2 Hepatocitele

*Hepatocitele* sunt celule ***poligonale***, cu șase sau mai multe fețe, cu unul sau doi nuclei și unul sau doi nucleoli, cu dimensiuni de 20-30μm. În citoplasma lor la ME se observă un număr mare de mitocondrii (2000), un reticul endoplasmic neted și rugos bine reprezentat. Reticulul endoplasmic rugos se află dispersat sub forma unor agregate

numite și corpi bazofili***. Poliribozomii din structura corpilor bazofili secretă proteine (albumina, fibrinogen).*** Reticulul endoplasmic neted, cu dispoziție difuză în hepatocit, are un rol important în procesele de oxidare, metilare, conjugare, necesare inactivării și detoxifierii diferiților metaboliți toxici înainte de a fi eliminați din organism. Hepatocitul depozitează un număr variabil de incluziuni lipidice, glicogen, frecvent observat în vecinătatea REN[17,18].

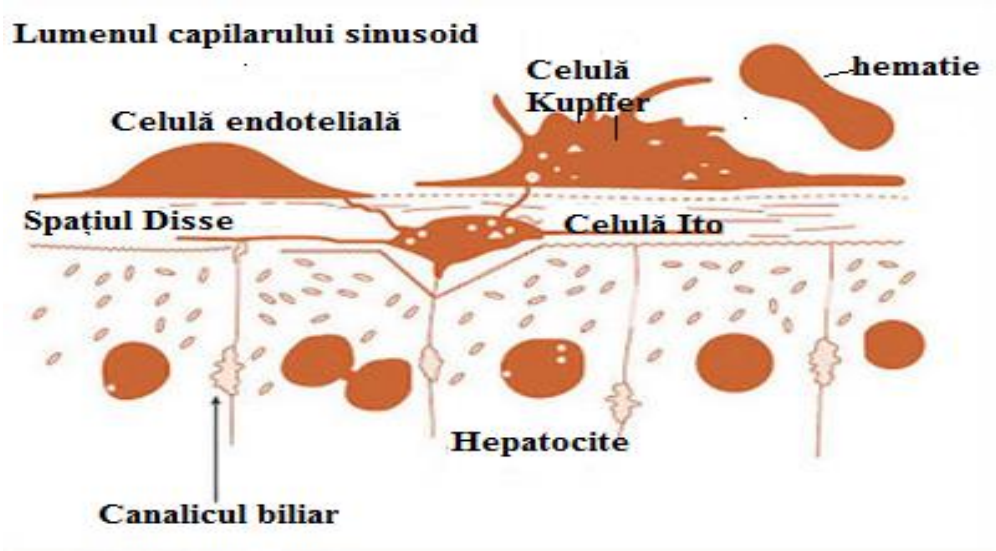



**Fig. 5.21 Celulele asociate hepatocitelor[30].**

***Glicogenul hepatic*** reprezintă o sursă de glucoză, hepatocitele reușesc să mențină glicemia la nivel constant. Glucoza este principala sursă energetică a organismului. Lizozomii din hepatocite au un rol important în degradarea organitelor intracelulare. Peroxizomii din hepatocite sunt implicați în oxidarea acizilor grași, degradarea peroxidului de hidrogen rezultat din oxidarea acizilor grași sub acțiunea unei catalaze, degradarea excesului de purine (AMP, GMP) în acid uric, participarea la sinteza colesterolului, a acizilor biliari și a anumitor lipide cu rol în formarea mielinei[1,7,9]. Complexele Golgi, numeroase (50/celulă) din hepatocite au rol în formarea lizozomilor, secreția proteinelor plasmatice (albumina, proteinele sistemului complement), glicoproteine (ex. transferina) lipoproteine (lipoproteine cu densitate foarte mică). Proteinele sintetizate de hepatocite nu sunt depozitate în celule ci sunt eliberate continuu în circulația sanguină. Aproximativ 95% din proteinesunt sintetizate de hepatocite iar restul de celulele Kupffer[4,17] (fig. 5.22).

Hepatocitele prezintă variații histochimice și biochimice în funcție de localizarea acestora în raport cu spațiile portale. Fiecare hepatocit are o polaritate dublă***: indirect cu capilarul sinusoid prin intermediul spațiului Disse și cu hepatocitele vecine prin canaliculul biliar***[1,4] (fig. 5.23).

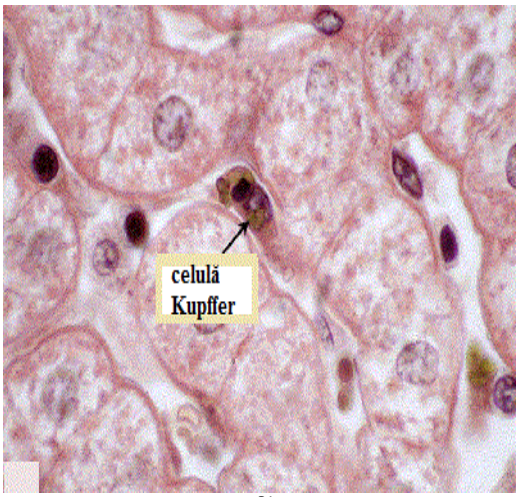



**Fig. 5.22 Celulă Kupffer[31].**

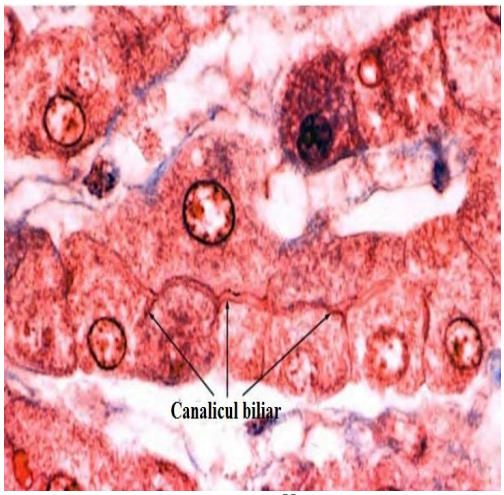



**Fig.5.23 Canalicul biliar[32].**

### 5.3.3 Canalele biliare

Reprezintă zonele inițiale ale sistemului căilor biliare (fig.5.24) și au un ***diametru de 1-2 µm***. Sunt formate din suprafețele externe ale hepatocitelor învecinate care realizează joncțiuni ocluzive, iar în interiorul canaliculelor se observă un număr mic de microvili. Între hepatocite există și joncțiuni de comunicare intercelulară cu rol important în coordonarea activităților fiziologice ale acestora[3,5]. ***Canaliculele biliare se anastomozează și formează o rețea situată între cordoanele de hepatocite și care se termină la nivelul spațiilor portale. Astfel, circulația bilei este inversă celei sanguine, mai exact din centrul lobulului, către periferia acestuia***. La periferia lobulului hepatic bila trece în ducte biliare mici numite ***canale Hering***, căptușite de un epiteliu cubic simplu. Ulterior, ductele biliare mici, după o distanță scurtă traversează stratul de hepatocite de la periferia lobulului și drenează în ductele biliare din ***spațiile portale***. Acestea sunt căptușite de un epiteliu cubic sau cilindric și sunt acoperite de un țesut conjunctiv. Aceste canale se lărgesc progresiv, se unesc și formează două canale hepatice, drept și stâng, care părăsesc parenchimul hepatic care se unesc și formează canalul hepatic comun. Acesta împreună cu canalul cistic (al veziculei biliare) se unesc și formează canalul biliar comun (coledoc), care se deschide la nivelul duodenului la unele specii[7,9,10].

*Canalul hepatic comun, cistic şi biliar comun sunt căptuşite de o mucoasă formată dintr-un epiteliu cilindric simplu, o lamina propria* subțire, formată din țesut conjunctiv și un strat muscular subțire care devine mai gros în apropierea peretelui duodenal. In peretele duodenului canalul coledoc formează un sfincter care reglează fluxul biliar numit sfincterul Oddi[6,8].

***La rumegătoare și celelalte specii septele conjunctive sunt incomplete*** (fig. 5.25).

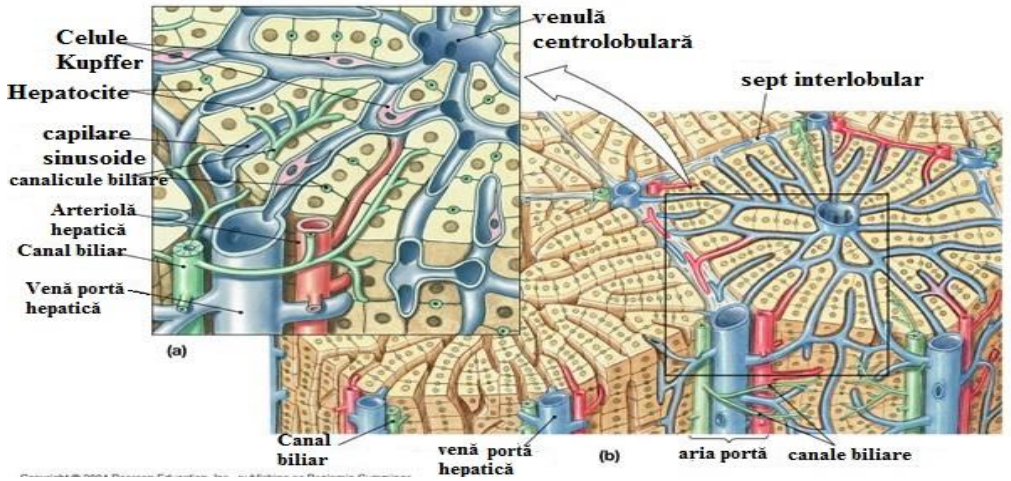



**Fig. 5.24 Lobulația ficatului[33].**

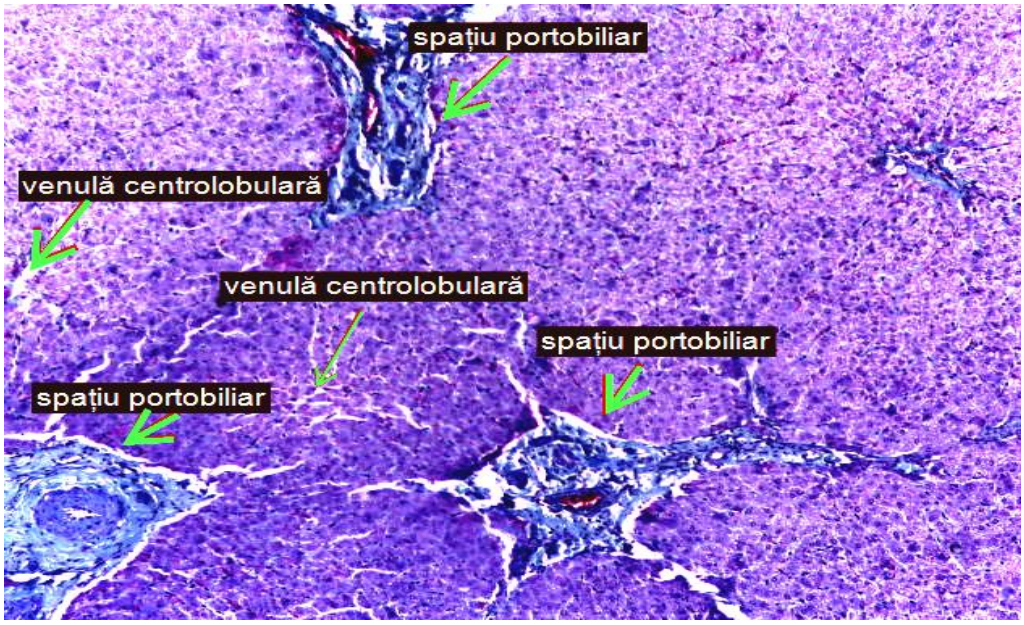



**Fig.5.25 Ficat de viței. Col HEA x100.**

### *Vascularizaţia portă hepatică*

Ficatul este localizat într-o poziție foarte strategică. ***Toți nutrienții și lichidele care sunt absorbite în intestin intră în ficat prin vena portă, cu excepția lipidelor complexe, care sunt transportate prin vase limfatice.*** Produșii de digestie absorbiți pătrund prin capilarele sinusoide. Sângele bogat în substanțe nutritive din vena portă hepatică ajunge mai întâi în ficat, înainte de a intra în circulația generală (fig. 5.26).

*Deoarece sângele venos de la organele digestive ajunge prin vena portă hepatică mai sărac în oxigen, artera hepatică provenită din aorta, furnizează hepatocitelor sânge oxigenat, formând un dual sanguin ce alimentează ficatul*[5,18].

În spațiul port se găsesc ramificații ale arterei hepatice, venei porte, canalelor biliare și vaselor limfatice. ***Sângele arterial și venos din aria portă se amestecă atunci când pătrunde în capilarele sinusoide și circulă către venula centrolobulară. De aici sângele intră în circulația generală prin vena hepatică apoi părăsește ficatul și intră în vena cavă inferioară***[5,10].

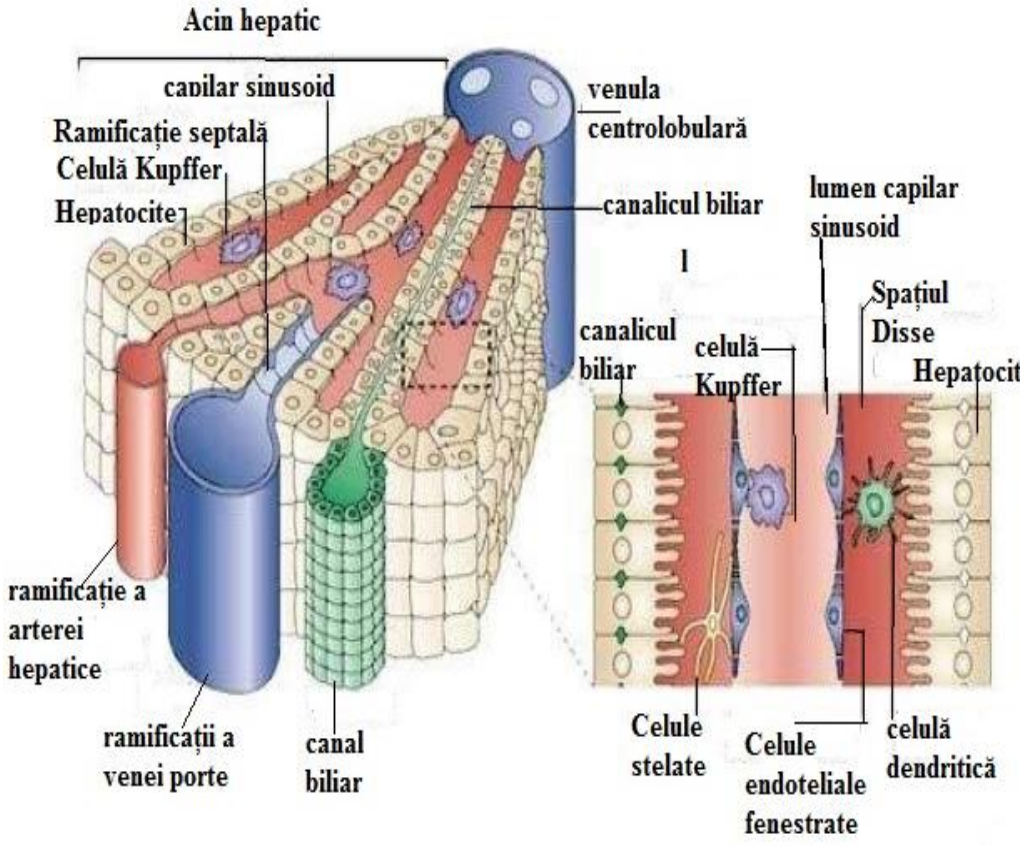



**Fig. 5.26 Circulația sângelui și a bilei în lobulul hepatic**[34].

## 5.4 Acinul hepatic

Este mai dificil de definit histologic deși este unitatea funcţională a ficatului, centrată de un tractus port (spaţiu Kiernan). Acinul ***este delimitat de două sau mai multe venule centrolobulare, care sunt irigate de venula şi arteriolele unui tractus port*** (fig. 5.27). Sângele arterial şi venos trece prin capilarele sinusoide şi ajuge la venulele terminale sau centrolobulare. ***Acinul port este divizat în 3 zone, în care***

***hepatocitele au funcţii metabolice diferite. Zona 1 este situată în apropierea tractusului port şi este irigată cu sânge mai oxigenat, în timp ce zonele 2-3 sunt mai îndepărtate şi sângele este mai puţin oxigenat***. Acestea sunt aprovizionate printr-o ramură a venei porte şi una a arterei hepatice[7,9,18]. Fiind mai puţin oxigenate sunt predispuse la acţiunea toxicelor (fig.5.28).

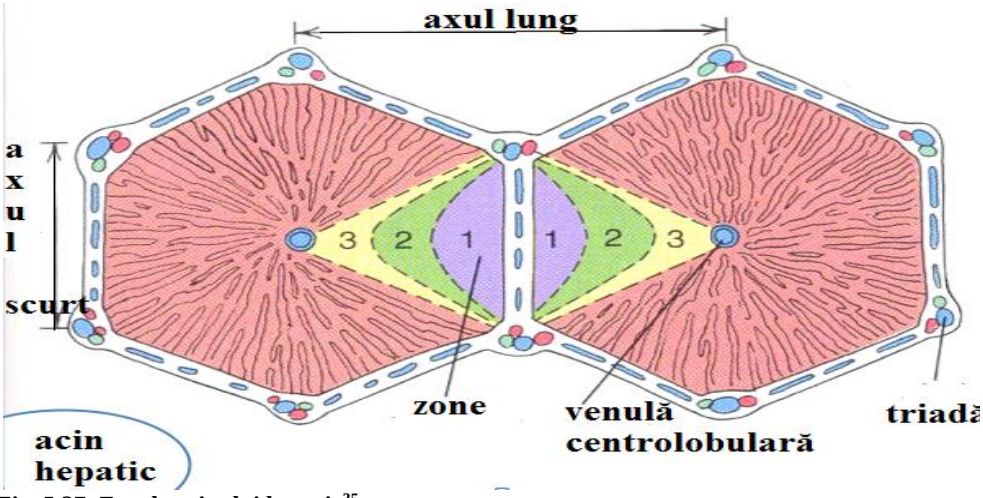



**Fig. 5.27 Zonele acinului hepatic[35]**

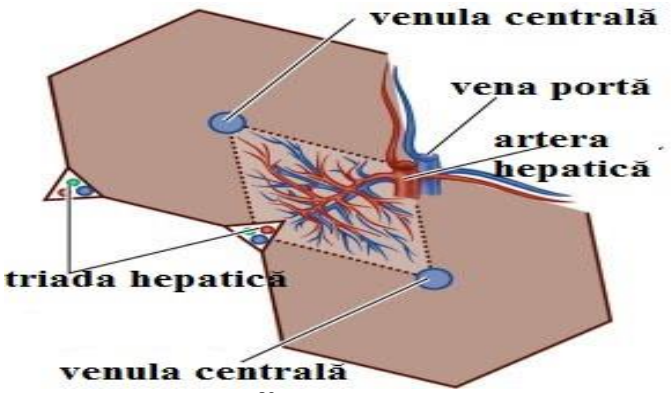



**Fig.5.28 Vascularizația acinului hepatic[36].**

### 5.5 Funcțiile ficatului

Ficatul îndeplinește mai multe funcții, hepatocitele având atât rol exocrin cât și endocrin.

***Funcțiile exocrine***. Una dintre funcțiile majore ale hepatocitelor este ***sintetiza și eliberarea bilei***[7,15]. De la nivelul canaliculelor bila circulă prin sistemul canalelor și intră în vezica biliară, unde este stocată și concentrată prin absorbția apei. Eliberarea bilei din ficat și din vezica biliară este reglată în primul rând prin hormoni. Circulația

bilei este crescută când hormonul ***colecistochinina este eliberat*** de celulele enteroendocrine ale mucoasei, ***stimulate la rândul lor de o dietă bogată în grăsimi*** din chimul care ajunge în duoden. Acest hormon determină contracția fibrelor musculare netede ale peretelui vezicii biliare și relaxarea sfincterului care permite bilei să pătrundă în duoden[17].

***Sărurile biliare emulsionează lipidele în duoden***. Acest proces permite o digestie mult mai eficientă a grăsimilor, la care se adaugă și acțiunea lipazei pancreatice. Lipidele digerate, fragmentate sunt absorbite de enterocitele intestinului subțire și intră în vasele limfatice oarbe (canalul limfatic lacteal) localizate în fiecare vilozitate intestinală. De la vasele lacteale, grăsimile sunt transportate în vasele limfatice mari care eventual sunt drenate în vene majore.

***Hepatocitele mai secretă bilirubina, produsă după degradarea hematiilor îmbătrânite*** (de către celulele Kupffer din ficat). Bilirubina este preluată de hepatocite din sânge și excretată în bilă[5,7]. Excesul de bilirubină, fie prin hiperproducție, fie prin deficit de eliminare se traduce prin icter.

***Hepatocitele au un rol important în sistemul imun. Anticorpii produși de plasmocitele din lamina propria a intestinului ajung în sânge de unde sunt preluați de hepatocite și transportați în canaliculele biliare și în bilă***. De acolo anticorpii intră în lumenul intestinal, unde controlează flora bacteriană intestinală (au rol bacteriostatic)[5,8].

***Funcțiile endocrine***. Hepatocitele sunt și celule endocrine. Aranjarea lor în lobulii hepatici le permite să preia, metabolizeze, acumuleze și stocheze anumiți produși din sânge.

Hepatocitele eliberează mai mulți metaboliți sau secretă produși care se întorc în circulația sanguină, circulă prin sinusoide și vin în contact direct cu fiecare hepatocit. Sunt implicate în ***sinteza numeroaselor proteine plasmatice incluzând albumine, factori de coagulare ai sângelui, protrombină și fibrinogen***. Ficatul ***stochează: lipide, vitamine și carbohidrați sub formă de glicogen***. Când organismul are nevoie de glucoză, glicogenul stocat în ficat este convertit înapoi în glucoză și este eliberat în circulația sanguină[17,19].

Hepatocitele ***detoxifică sângele de medicamente și substanțe nocive, care sunt filtrate prin sinusoide.*** Celulele Kupffer, mari, ramificate, filtrează și fagocitează materiale nocive, resturi celulare, eritrocite distruse și îmbătrânite care circulă prin sinusoide.

Ficatul efectuează funcții vitale încă de ***la fetus, când este centru al hematopoiezei.***

### 5.6 Vezica biliară

Bila drenată prin canalul hepatic comun este condusă în vezica biliară, unde este depozitată şi concentrată. De aici, prin canalul cistic ajunge în duoden. Înainte de intrare în duoden, canalul cistic şi canalul pancreatic se unesc pentru a se deschide la nivelul ampulei Vater[4,5].

***Vezica biliară este un sac muscular, căptuşit de un epiteliu prismatic simplu cu platou striat*** (fig. 5.29; 5.30).

**Fig. 5.29 a Vezica biliară[37]. b. Vezică biliară de şobolan. Col. HE x100.**

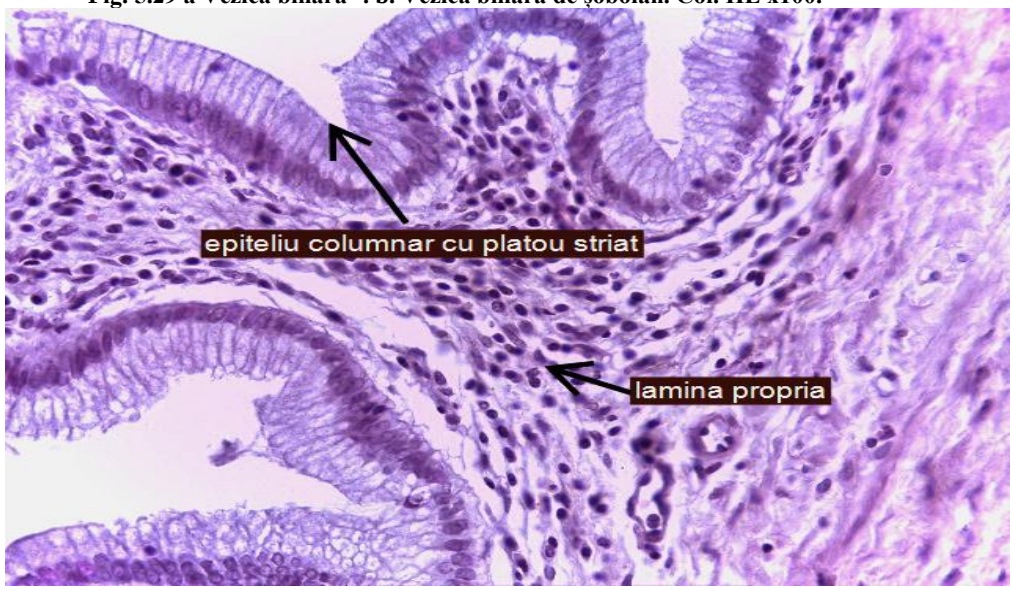



**Fig. 5.30 Pliul mucoasei veziculei biliare de porc. Col HEA x900**

***Prezenţa lipidelor în duoden determină secreţia hormonului colecistokinină-pancreazimină*** de către celulele endocrine ale mucoasei duodenale. Acesta stimulează contracţia vezicii biliare şi forţează bila să intre în duoden. Bila este un agent emulsionant, facilitând hidroliza lipidelor alimentare de către lipazele pancreatice.

***Structural vezica biliară este formată din mucoasă, musculoasă şi seroasă. Mucoasa vezicii biliare este lipsită de musculara mucoasei***. Pliurile vezicii biliare seamnănă cu vilozitățile intestinale dar au forme și dimensiuni diferite cu un aranjament neregulat. Printre pliurile mucoasei se află diverticuli sau cripte care adesea

formează o spațiere a mucoasei (identații). Pe secțiune transversală aceste indentații seamănă cu glandele tubuloase simple însă nu ***sunt glande*** cu excepția celor de ***la gâtul vezicii biliare***[5,7].

La exteriorul *laminei propria* este tunica ***musculară, formată din fascicule musculare aranjate randomizat care nu realizează straturi distincte și se intercalează cu fibre elastice.*** În jurul benzilor de fibre musculare netede sunt staturi groase de țesut conjunctiv dens care conțin vase sanguine mari, artere și vene, vase limfatice și nervi. Seroasa acoperă vezica biliară liberă, neatașată. Zona atașată suprafeței ficatului este acoperită de adventiție[17,18].

Cea mai importantă funcție a vezicii biliare este de a ***colecta, stoca, concentra și elibera bila apoi ea este implicată în emulsificarea lipidelor.*** Bila este continuu produsă de hepatocite și transportată prin canalele excretorii la vezica biliară pentru stocare. Aici ***sodiul este transportat activ prin epiteliul simplu columnar al vezicii biliare în țesutul conjunctiv extracelular realizând o presiune osmotică puternică. Apa și ionii de $Cl^-$ trec pasiv producând asfel concentrarea bilei.***

Eliberarea bilei se realizează sub influența colecistokininei. Acest hormon determină contracția puternică, ritmică a fibrelor musculare netede din peretele vezicii. În același timp produce și relaxarea fibrelor musculare de la gâtul vezicii biliare. Combinația celor două acțiuni forțează bila să intre în duoden prin canalul biliar[7, 9.10].

**BIBLIOGRAFIE**


**1.Aughey E, Frye F-2001**. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates.* Iowa State University Press, Ames

**2**.**Bacha J. William, Bacha M. Linda- 2003** – *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*. Ed. Roca LTDA

**3**.**Caceci Th. -2015**. **Electronic textbooks. Doctor C's On Line Histology.** http://www.doctorc.net/

**4**.**Cotea C.** –**2014**. *Histologie specială.* Ed. Tehnopress, Iaşi

**5**.**Eroschenko VP, 2008**. Atlas of Histology with functional correlations/ tenth edition. Lippincott Williams and Wilkins

**6**.**Eurell JA, Frappier BL,** 2006, *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology,* 6th ed, Blackwell, Ames, Iowa, USA

**7**.**Junqueira L, J. Carneiro- 2008**. Basic Histology. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

**8.Kempf ST, Hortsch M, MacCallum DK, 2017,** *Don MacCallum's Michigan Histology*, Univ. Michigan, USA

***9***.**Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk

**10. Kuchnel W, 2003** *Color Atlas of Cytology and Microscopic Anatomy*. Thieme Stuttgart –New York

**11.Pavel Geta, 2014 –** *Fiziologie: Comunicare, integrare si control in Fiziologie*, Editia a II-a, Ed."Ion Ionescu de la Brad", Iași

**12**.**Ross MH, Wojciech P,** 2011, *Histology. A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins

**13**.**Nanci. A,- 2013**. Ten Cate's Oral Histology, Nanci, Elsevier.

**14.Saladin KS, 2012**. *Anatomy Physiology: The Unity of Form and Function*. Ed. McGraw Hill, USA

**15**.**Solcan Carmen- 2011**. *Histologie*, Ed. Performantica, Iași

**16**.**Stevens A, Lowe JS- 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier

**17.*Wood JD, 2009***, *Gastrointestinal Physiology, in Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine (Rhoades RA, Bell DR eds,.3rd ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, pp. 463–496*

**18.Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier

19 http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/git/git.htm

.20. http://slideplayer.com/slide/2490281

21. https://www.studyblue.com/notes/note/n/dr-das-oral-histology2/deck/10896450

22.https://www.studyblue.com/notes/note/n/dr-das-oral-histology2/deck/10896450

23. https://ro.pinterest.com/nimrahali18/head-and-neck/

24. http://pocketdentistry.com/15-salivary-glands-and-tonsils/

25. https://www.lecturio.com/magazine/histology-guide/

26. https://www.slideshare.net/openmichigan/011209b-histology-liver-pancreas-and-gallbladder

27. https://www.slideshare.net/openmichigan/011209b-histology-liver-pancreas-and-gallbladder

28. http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/connective/connect.htm

29https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Gastrointestinal_Tract_-_Liver_Histology

30.https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Gastrointestinal_Tract_-_Liver_Histology

31. https://www.studyblue.com/notes/note/n/histology-digestive-glands/deck/16341066

32. http://www.dartmouth.edu/~anatomy/Histo/lab_5/glands/DMS061/popup.html

33. https://www.slideshare.net/openmichigan/011209b-histology-liver-pancreas-and-gallbladder

34.http://ruleof6ix.fieldofscience.com/2011/09/your-liver-as-viral-filter-who-what.html

35.https://www.slideshare.net/NarendraTeja/liver-anatomylftliver-imaging

36. https://www.studyblue.com/notes/note/n/gastrointestinal-unit-exam-2/deck/14003803

37 http://medicine.academic.ru/99185/hepatic_acinus

38. https://www.slideshare.net/openmichigan/011209b-histology-liver-pancreas-and-gallbladder

## 6. SISTEMUL RESPIRATOR LA MAMIFERE

Respiraţia este un termen care descrie două procese diferite aflate într-o strânsă legătură şi anume ***respiraţia celulară şi mecanică***.

Respiraţia celulară este procesul prin care celulele produc energie, prin metabolizarea moleculelor organice.

***Respiraţia mecanică*** este procesul prin care ***oxigenul*** necesar respiraţiei celulare este ***preluat din atmosferă în sistemul vascular sanguin şi $CO_2$ este eliminat în atmosferă.*** *Respiraţia mecanică constiuie principala funcţie a sistemului respirator*[1,9]*, care* dispune de un mecanism de ventilație format din oasele toracelui, musculatura intercostală, diafragmul și componentele elastică și colagenică din structura pulmonilor. ***Convențional sistemul respirator este format din două segmente principale:***

***-aerifer constituit din cavitate nazală, nazofaringe, laringe, trahee, bronhii, bronhiole și bronhiole terminale și***

***-respirator, la nivelul căruia are loc schimbul de gaze, format din bronhiolele respiratorii, ductele alveolare și alveolele pulmonare***[15,19].

Cea mai mare parte a pulmonilor este ocupată de alveole pulmonare la nivelul cărora se desfășoară schimbul de gaze $O_2$ și $CO_2$ între aerul inspirat și sânge.

***Segmentul aerifer*** are rolul de a forma un sistem prin care aerul este condus din mediul extern în pulmoni ulterior în exterior și de a condiționa aerul inspirat. O altă ***funcţie importantă este de filtrare, umidifiere şi încălzire a aerului inspirat***. Particulele mai mari care ajung în nas sunt oprite de firele de păr din această zonă. Particulele mai mici din aerul inspirat sunt prinse în pelicula subţire de mucus de la suprafaţa mucoasei. Prin bătăile cililor, asemănătoare valurilor, mucusul cu particulele captate este propulsat către faringe, de unde poate fi înghiţit sau eliminat spre exterior[2,5,8].

*Pentru a asigura fluxul de aer continuu, segmentul aerifer prezintă o serie de elemente cartilaginoase, fibre elastice și de colagen, fibre musculare netede care îi asigură o susținere rigidă și în același timp un grad de flexibilitate și extensibilitate.*

***Principalele caracteristici ale tractusului respirator sunt***:

***-epiteliul respirator suferă o tranziţie progresivă de la pseudostratificat ciliat înalt, prezent în laringe şi trahee, până la cubic simplu neciliat, în bronhiola terminală***[8,17]***;***

***-celulele caliciforme sunt numeroase în trahee, dar descresc numeric şi sunt absente în bronhiile terminale;***

***-printre celulele epiteliale sunt prezente celule ale sistemului neuroendocrin difuz, numite celule Kulchitsky sau K. Acestea secretă serotonina, calcitonina*** ş.a., care reglează tonusul muscular, atât al bronhiilor, cât şi al peretelui vaselor[8,17,19];

***-lamina propria*** este bogată în ţesut fibroelastic şi conţine agregate limfoide de mărimi diferite, care structurează ţesutul limfoid asociat mucoasei respiratorii. Una din

funcţiile acestui ţesut este de producere a Ig A secretorie, eliberată la suprafaţa mucoasei, cu rol în neutralizarea microrganismelor [3, 5];

***-fibrele musculare*** netede sunt prezente la baza mucoasei (cu excepţia traheei unde acestea unesc capetele inelului cartilaginos). Numărul fibrelor musculare netede creşte odată cu descreşterea diametrului bronhiilor. Tonusul fibrelor musculare este controlat prin sistemul nervos vegetativ. Activitatea ortosimpatică determină relaxarea muşchilor netezi, deci dilatarea căilor respiratorii. Activitatea parasimpatică determină constricţia căilor aerifere, funcţie redusă semnificativ în expiraţie[7, 9,19].

***-glandele seroase şi mucoase din lamina propria scad progresiv în căile aerifere cu diametrul mai mic şi lipsesc dincolo de bronhiile terţiare***[3,5] (fig. 6.1);

***-ţesutul cartilaginos reprezintă scheletul suport al laringelui, traheei şi bronhiilor şi previne colapsul acestora în timpul respiraţiei. Acesta lipseşte în bronhiile terţiare***.

***-adventiţia*** înconjoară ţesutul cartilaginos sau fibrele musculare netede, fiind formată din ţesut fibroelastic şi leagă bronhiile de parenchimul pulmonar[1,10].

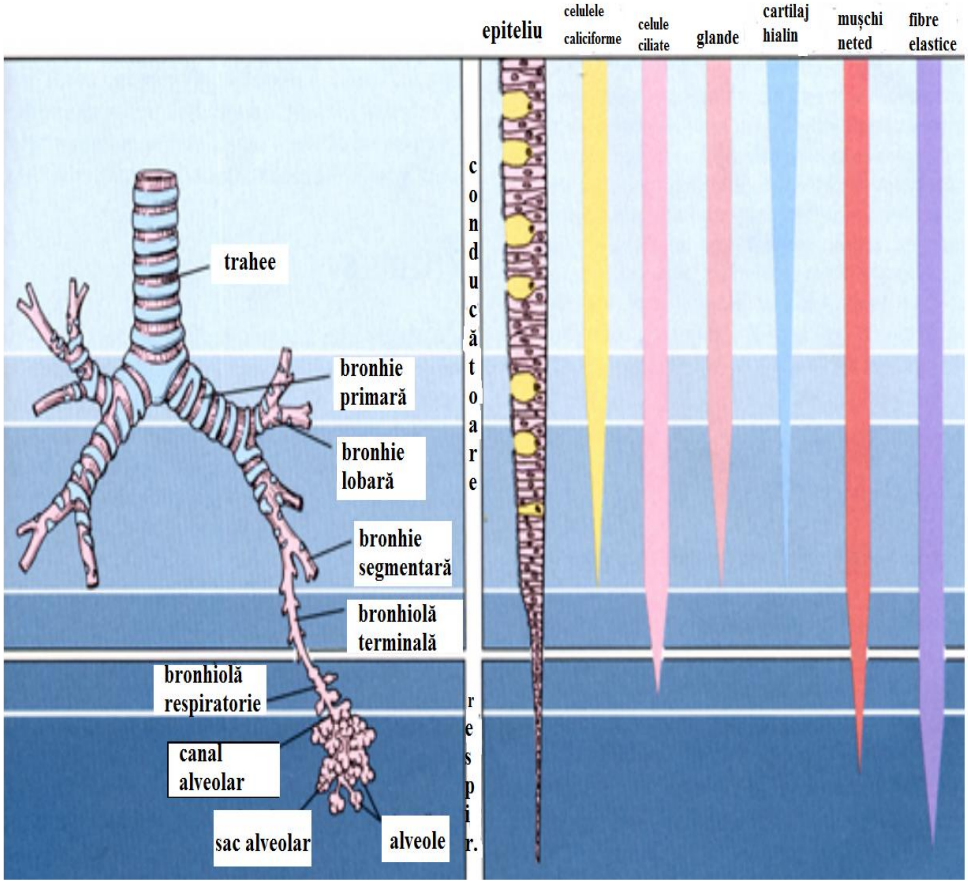



**Fig. 6.1 Particularităţile mucoasei respiratorii în diferitele segmente ale sistemului respirator[20]**

### 6.1 Epiteliul respirator

Majoritatea segmentelor aerifere sunt căptuşite de un ***epiteliu cilindric pseudostratificat ciliat. Acesta este format din cinci tipuri de celule care se disting la microscopul electronic. Dintre acestea, la microscopul optic se pot observa celulele cilindrice ciliate şi caliciforme, care ocupă o proporţie foarte mare***[6,11].

**Celulele cilindrice ciliate** sunt cele mai numeroase. La polul apical, fiecare celulă conţine un număr de aproximativ 300 de cili (fig. 6.2; 6.3). In zona infraciliară a citoplasmei alături de granulaţiile bazale sunt numeroase mitocondrii care furnizează energie, sub formă de adenozin trifosfat (ATP) necesară mişcării cililor[7,8].

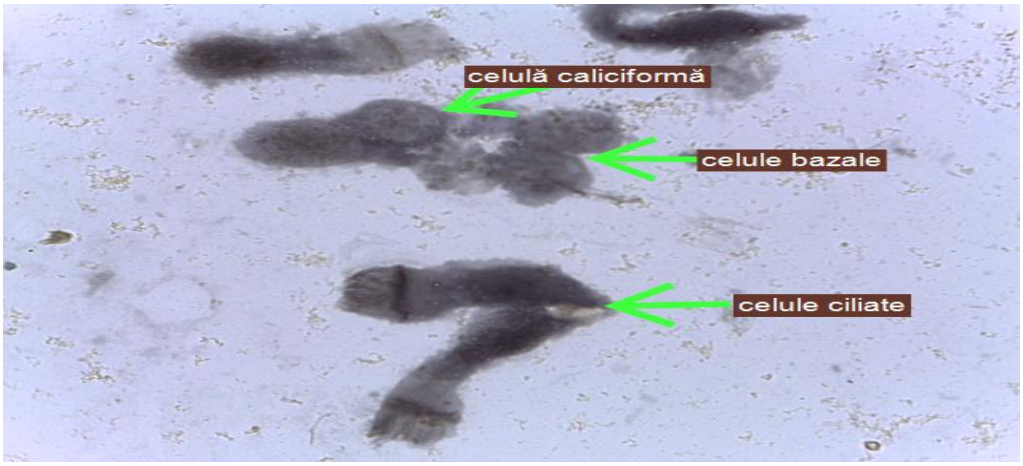



**Fig. 6.2 Frotiu prin amprentă din mucoasa respiratorie de porc. Col Heidenhein x900**

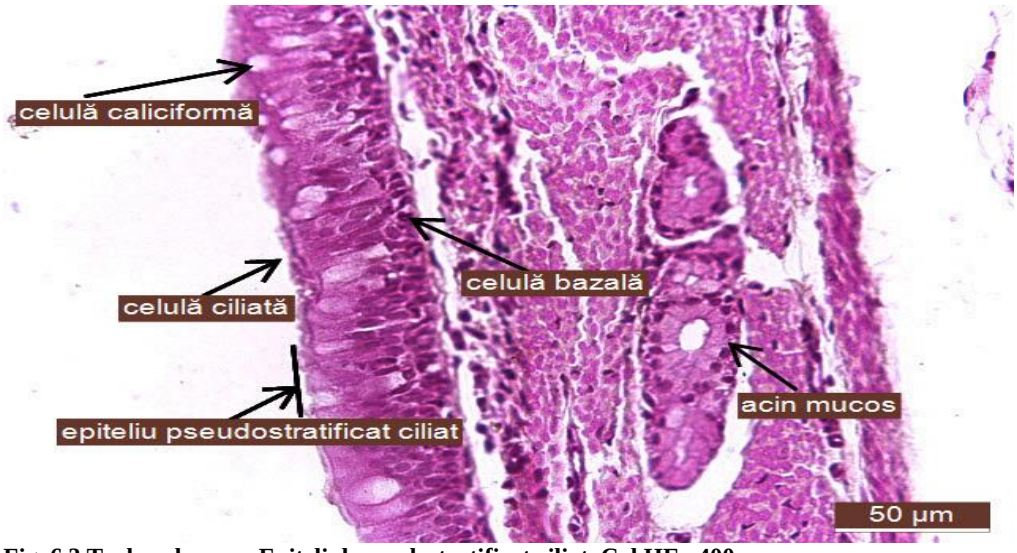



**Fig. 6.3 Trahee de porc. Epiteliul pseudostratificat ciliat. Col HE x400**

***Celulele caliciforme***, ocupă al II-lea loc sub aspect numeric după celulele cilindrice ciliate. La polul apical sunt depozitate incluziuni de mucus, bogate în proteoglicani. ***Al treilea tip de celule este reprezentat de celulele cu margine în perie***, care prezintă microvili la polul apical. La polul bazal al acestor celule se află fibre nervoase aferente; aceste celule ***sunt considerate receptori senzoriali***. ***Celulele bazale,*** au formă rotundă, sunt joase, situate pe membrana bazală a epiteliului, care nu vin niciodată în contact cu suprafaţa luminală a mucoasei respiratorii. Aceste celule ***sunt considerate stem***, care prin mitoză şi diferenţiere au capacitatea de a înlocui celelalte celule ale epiteliului respirator. ***Ultimul tip celular*** este reprezentat de ***microgranulocite***, asemănătoare celulelor bazale, dar au în plus microgranule dense, cu un diametru de 100-300nm. Studiile imunohistochimice au evidenţiat că aceste ***celule aparţin sistemului neuroendocrin difuz***[8,9,19].

### 6.2 Vestibulul nazal

Este reprezentat de porţiunea dilatată, anterioară a cavităţii nazale. ***Pielea*** care acoperă la exterior cavităţile nazale se răsfrânge şi ***căptuşeşte narinele, respectiv faţa internă a vestibulului nazal***. ***Mucoasa narinelor este formată din epiteliu pavimentos stratificat necheratinizat, lamina propria în care se află glande sebacee, sudoripare şi fire de păr scurte numite vibrize***. Acestea din urmă sunt implicate în filtrarea particulelor mari din aerul inspirat. Epiteliul mucoasei vestibului se continuă cu epiteliul de tip respirator la nivelul cavităţilor nazale[2,5].

#### 6.2.1 Cavităţile nazale

Scheletul osos al nasului conturează două cavităţi nazale separate de un sept cartilaginos. ***Sunt căptuşite de mucoasa respiratorie, formată din epiteliu pseudostratificat ciliat, cu numeroase celule caliciforme şi lamina propria*** *(fig. 6.4)*. Aceasta este bogat vascularizată, conţinând glande mucoase şi seroase. Temperatura aerului inspirat este ajustată datorită căldurii eliminate de sângele circulant, iar secreţia apoasă a glandelor seroase îl umidifică. Alături de mucoasa respiratorie în cavitatea nazală se află şi *receptorii olfactivi* cu rol în perceperea mirosului[2,3].

Din pereţii laterali ai cavităţilor se desprind câte trei proieminenţe osoase numite ***cornete care sunt: superioare, mijlocii şi inferioare***. Ultimele două sunt căptuşite de epiteliu de tip respirator ***iar cornetele superioare prezintă un epiteliu olfactiv***. Canalele spiralate înguste delimitate de cele trei perechi de cornete împreună cu pereţii interni ai cavităţilor nazale intervin în fenomenele de condiţionare a aerului inspirat. Acest aranjament condiționează aerul inspirat prin creşterea suprafeţei de contact cu epiteliul respirator şi prin deplasarea turbionară prin cornete. *Lamina propria a mucoasei prezintă plexuri venoase largi numite corpusculi cavernoşi. La un interval de 20-30 de minute corpusculii cavernoşi se umplu cu sânge şi dilată mucoasa, reducând astfel fluxul de aer ipsilateral*[8,19].

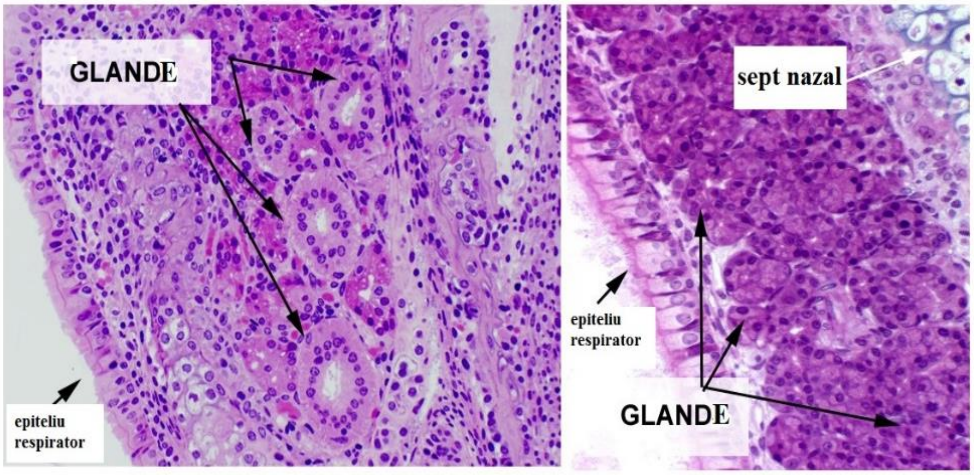



**Fig. 6.4 Mucoasa respiratorie de la nivelul cavităților nazale[21].**

In acelaşi timp cea mai mare parte a aerului inspirat pătrunde prin fosa nazală controlaterală (situată în jumătatea opusă). Intervalele de ocluzie funcţională a foselor nazale favorizează rehidratarea epiteliului mucoasei nazale[7,8].

Cavităţile nazale prezintă o vascularizaţie bogată, complex organizată care este completată de corpusculii cavernoşi. Vasele sanguine bazale de dimensiuni mari formează o reţea areolară în apropierea periostului; din această reţea pornesc ramuri verticale arcuate. *Sângele din vasele arcuate are un traiect posteroanterior, opus direcţiei de curgere a aerului inspirat; acesta este încălzit de sângele care circulă contracurent[1,7,8]*.

### 6.3 Analizatorul olfactiv

Receptorii analizatorului olfactiv sunt localizaţi într-o zonă specializată a mucoasei nazale***, numită epiteliu olfactiv, care acoperă cornetele superioare*** situate la nivelul planşeului cavităţii nazale[3,4]. Epiteliul olfactiv ***este înalt specializat cu rol de detectare şi transformare a senzației de miros în influx nervos, care va fi transmis scoarţei cerebrale. Este cilindric pseudostratificat şi conţine 3 tipuri de celule: receptoare olfactive, epiteliale suport şi epiteliale bazale***[10,11] (fig. 6.5).

***Celulele de susţinere*** (sustentaculare) sunt alungite, cu o zonă apicală voluminoasă, cilindrică şi cu bază conică, legate de membrana bazală. ***La polul apical prezintă microvili lungi, care sunt acoperiţi de secreţie. Celulele de susţinere prezintă complexe joncţionale cu cele olfactive***. Aceste celule ***conţin în citoplasmă un pigment gălbui care imprimă o pigmetare specifică mucoasei olfactive***. Funcţia celulelor de susţinere este puţin cunoscută; probabil au rol de suport fiziologic şi mecanic pentru celulele receptoare. ***Celulele bazale sunt mici, conice***, sunt dispuse într-un singur strat

în porţiunea bazală a epiteliului. Asemănător ***celulelor stem*** sunt capabile să se diferenţieze în celule olfactive şi de susţinere[11,15].

***Celulele receptoare olfactive*** sunt adevăraţi ***neuroni bipolari***, situaţi între celulele bazale şi de susţinere. ***Se disting de celulele de susţinere datorită poziţiei nucleului, care este situat la bază. Procesele dendritice se află la polul apical al celulelor olfactive sub forma unor vezicule din care se desprind aproximativ 6-20 cili modificaţi, extrem de lungi, organizaţi pe modelul 2+9 dublete periferice în partea proximală şi foarte subţiri distal, cu un număr variabil de microtubuli***.

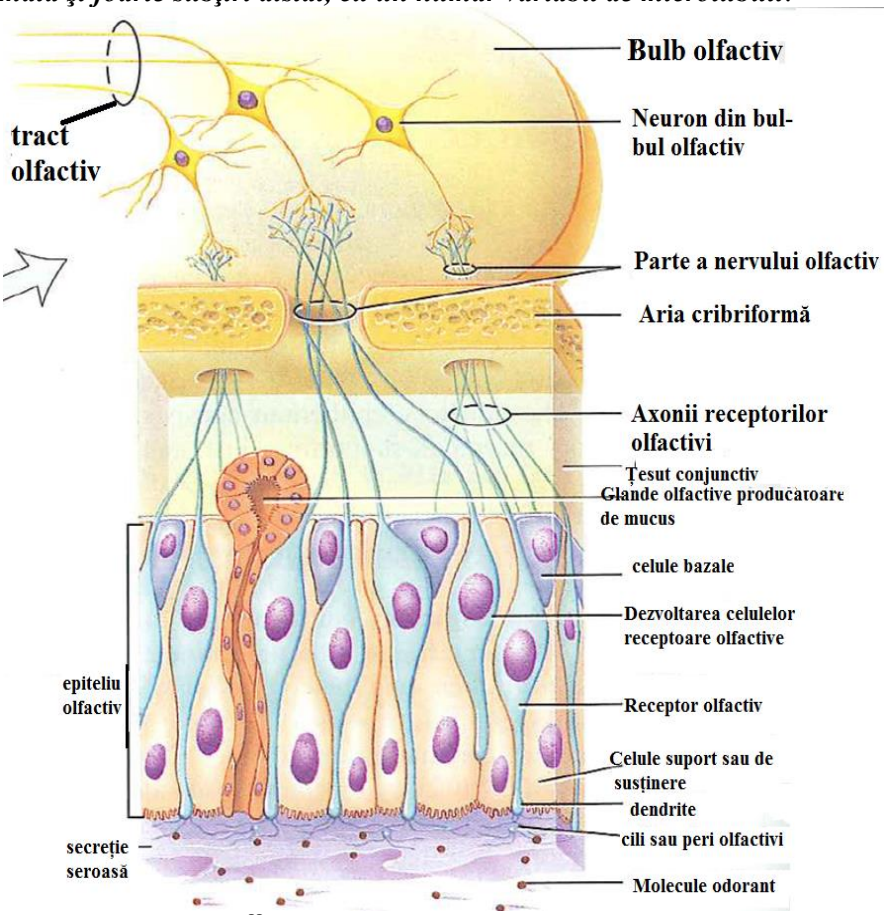



**Fig. 6.5 Analizatorul olfactiv[22].**

***Cilii*** sunt imobili, întinşi la suprafaţa epiteliului în stratul de mucus, ***contribuind la creşterea semnificativă a suprafeţei receptoare***. ***La polul bazal, celulele olfactive dau naştere unui singur axon fin, nemielinizat, care penetrează membrana bazală, pentru a realiza sinapse cu neuronii.*** Axonii celulelor olfactive trec prin orificiile osului etmoid pentru a ajunge ***la bulbul olfactiv şi de aici la scoarţa cerebrală, unde realizează sinapsă cu neuronii senzitivi ai ariei olfactive cerebrale[1,15]***.

În secţiunile histologice este dificil de distins tipurile celulare ale epiteliului olfactiv; nucleii celulelor de susţinere ocupă treimea mijlocie comparativ cu a celor olfactive care ocupă treimea inferioară. Celulele bazale au nucleul situate în treimea mijlocie (fig. 6.6). *Lamina propria* este formată din ţesut conjunctiv lax, bogat vascularizat conţinând benzi ale fibrelor nervoase aferente şi numeroase *glande Bowman*[6,7].

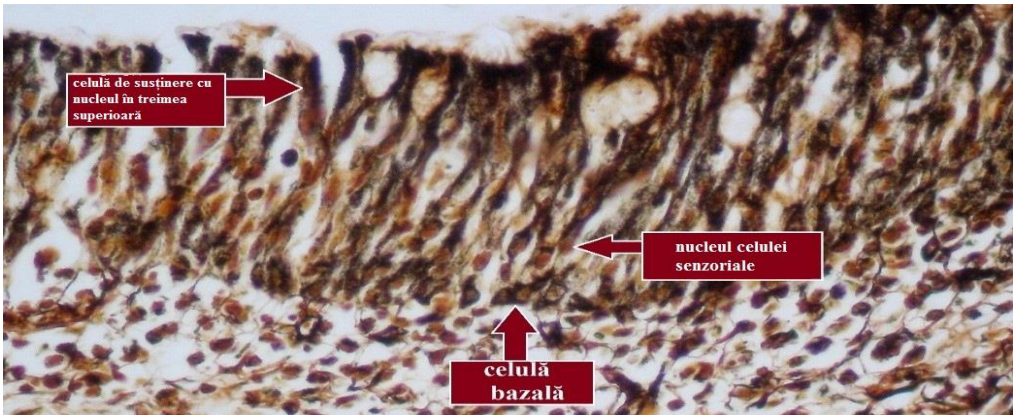



**Fig. 6.6 Mucoasă olfactivă la câine. Col Gomori x900**

***Funcția analizatorului olfactiv***

Pentru detectarea substanțelor odorifice acestea trebuiesc dizolvate. ***Cilii celulelor olfactive interacţionează cu substanţe odorifice şi au capacitatea de a genera un potenţial de receptor. Axonii aferenți nemielinizați ai celulelor olfactive părăsesc epiteliul olfactiv și formează numeroase fascicule nervoase aferente în lamina propria***. Impulsurile de la celulele olfactive sunt conduse prin fibrele nervoase care trec prin osul etmoid și realizează sinapse în bulbul olfactiv, care este localizat în cavitatea craniană mai sus de cavitățile nazale. De aici neuronii trimit informația la cortex pentru interpretarea senzației de miros[9,10].

***Epiteliul olfactiv este menținut umed prin secreția apoasă produsă prin glandele olfactive mucoacinoase, seroase (Bowman) localizate subepitelial în lamina propria.***

Astfel, moleculele odorifice dizolvate în secreția de la suprafața epiteliului sunt continuu spălate prin lichidul nou eliberat, permițând receptorilor celulari să detecteze din nou și să răspundă la noi substanțe odorifice[8,9].

***Condiţionarea aerului*** inspirat se realizează în segmentul aerifer. Înaintea pătrunderii aerului în plămâni acesta este filtrat, umidificat şi încălzit. ***Aceste funcţii sunt facilitate de prezenţa epiteliului respirator specializat, glandelor mucoase, seroase şi de vascularizaţia complexă din lamina propria.*** Atunci când aerul inspirat străbate vestibulul cavității nazale, vibrizele reţin particulele mari de praf. In fosele nazale, în secreția de mucus sunt reţinute și pulberile. Secreția seroasă şi mucoasă realizează umidificarea aerului inspirat, acţiune care previne deshidratarea peretelui

alveolar. Reţeaua vasculară superficială din mucoasa foselor nazale determină încălzirea aerului inspirat[7,19].

***Nazofaringele, sinusurile paranazale şi trompa lui Eustachio sunt căptuşite de mucoasa respiratorie similară cu cea din cavităţile nazale***. Sinusurile paranazale sunt structuri cavitare localizate în interiorul oaselor: frontal, maxilar, etmoid şi sfenoid, căptuşite de epiteliu respirator cu puţine celule caliciforme. Lamina propria prezintă un număr mic de glande mucoase mici şi se continuă cu periostul. Deschiderea sinusurilor paranazale se face în prin orificii mici, în cavităţile nazale [8,10]. Nazofaringele este conectat prin trompa Eustachio cu urechea medie, pentru echilibrarea presiunii aerului cu cea din mediul extern.

Tractusul respirator inferior începe de la laringe, continuă în torace cu traheea, care se divide pentru a forma căi aerifere, care descresc în diametru, continuând cu bronhiile şi bronhiolele terminale, care se termină orb în *alveolele pulmonare*, la nivelul cărora are loc schimbul de gaze[4,9].

### 6.4 Laringele

Este un organ cavitar care face legătura între faringe şi trahee, al cărui perete este format din: mucoasă, tunică fibroelastică ce înglobează scheletul cartilaginos (cartilaje laringiene), mușchi striaţi extrinseci, intrinseci şi ligamente. Epiteliul mucoasei este pseudostratificat ciliat pe părţile laterale ale laringelui şi pavimentos stratificat pe porţiunea lui superioară (fig. 6.7).

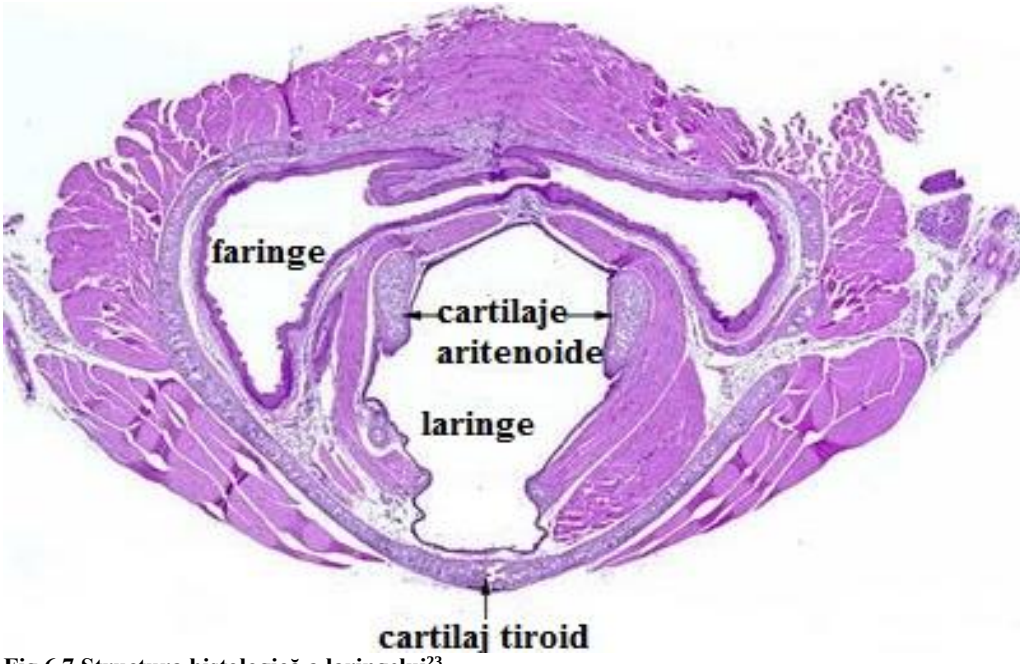



**Fig.6.7 Structura histologică a laringelui[23].**

*Lamina propria* este bogată în fibre elastice şi conţine infiltraţii limfoide. În lamina propria sunt menţionate în literatură glande tubulo-acinoase compuse care totuşi în funcţie de incidenţa secţiunii sunt de fapt tubuloase compuse[3, 7] (fig. 6.8).

Tunica fibro-musculară este formată din fibre musculare striate de tip scheletic. Aceasta mai conţine fibre de colagen şi elastice care se ataşează ferm de pericondrul cartilajelor laringelui. Toate cartilajele laringelui sunt de tip hialin. În jurul tunicii fibromusculare se evidenţiază ţesut conjunctiv lax[5,6].

Epiglota se inseră la nivelul marginii superioare a laringelui, pătrunde în faringe și prezintă două fețe: una linguală (acoperită de un epiteliu pavimentos stratificat) și una faringiană (acoperită de un epiteliu cilindric pseudostratificat ciliat). Subepitelial, în lamina propria se găsesc glande formate din acini micști (fig. 6.8). Mucoasa subepiglotică formează două perechi de pliuri care traversează lumenul laringelui, structurând coardele vocale[11,15].

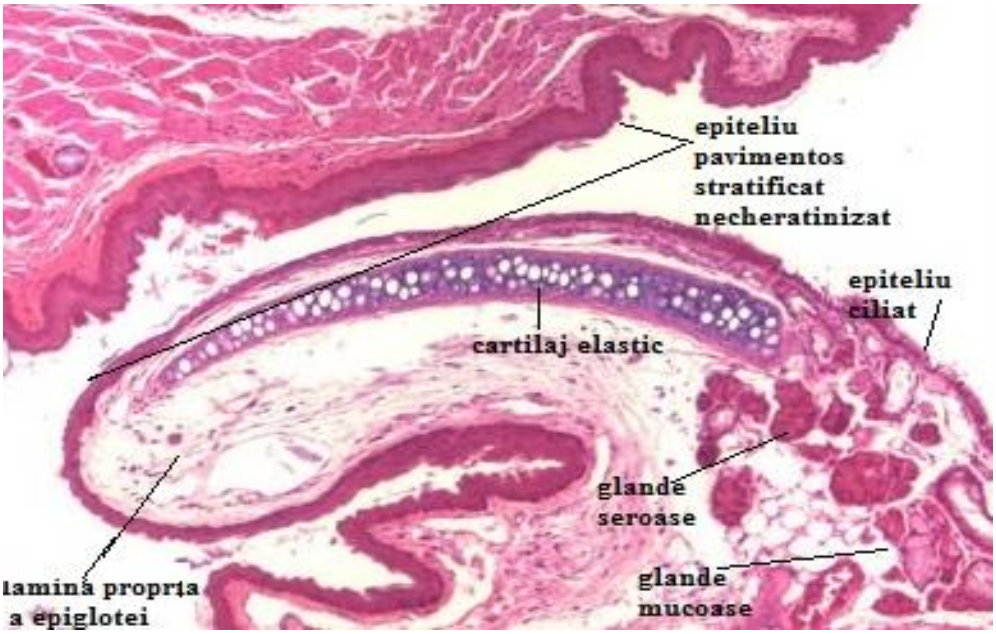



**Fig. 6.8 Structura histologică a epiglotei[24]**

## 6.5 Traheea

Este un tub flexibil format din ţesut cartilaginos şi fibroelastic, care permite expansiunea în diametru şi extensia în lungime în timpul inspiraţiei şi revenirea pasivă în timpul expiraţiei.

***Traheea este constituită din mucoasă, tunică fibrocartilaginoasă şi adventiţie. Mucoasa este formată din epiteliu şi lamina propria*** (fig 6.9).

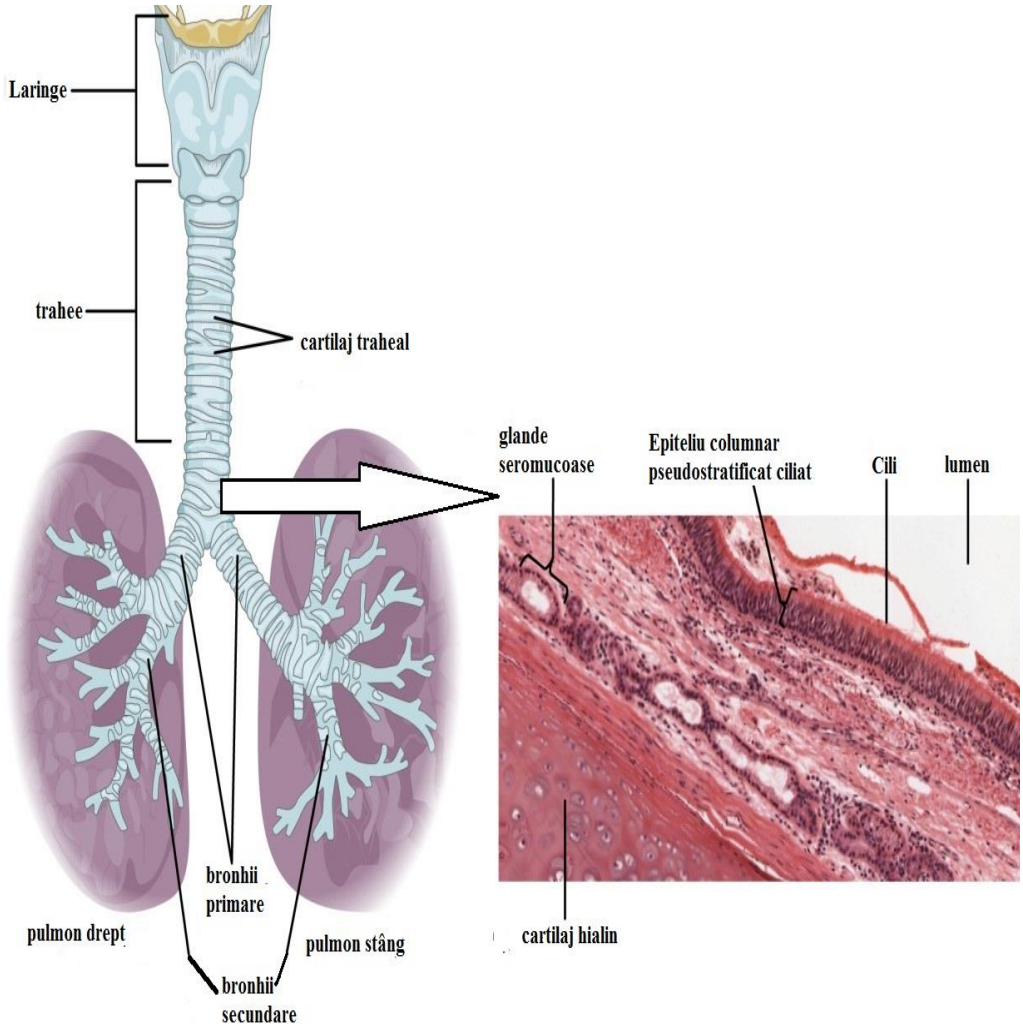



**Fig. 6.9 Arborele bronhic. Structura histologică a traheei[25].**

***Epiteliul mucoasei respiratorii*** este pseudostratificat ciliat, sprijinit pe o membrană bazală groasă şi este format din celule:

***- prismatice ciliate***;

***- caliciforme***;

***-seroase,*** identice cu ale glandelor seroase din lamina propria;

***-celule Kulkitsky*** și

***-celule de rezervă sau stem***, care sunt capabile de a se divide şi diferenţia pentru a înlocui celelalte tipuri celulare[7,19].

***Lamina propria*** este formată din ţesut conjunctiv bogat vascularizat cu numeroase glande seromucoase (mixte) care secretă un mucus fluid și descresc numeric în treimea inferioară a traheei.

***Tunica fibrocartilaginoasă*** este formată din inele cartilaginoase hialine, de forma literei C, care menţin deschis lumenul traheei (fig. 6.10). Extremităţile libere ale cartilajelor sunt situate pe faţă posterioară a traheei fiind unite printr-un ligament fibroelastic şi un fascicul de fibre musculare netede. *Ligamentul fibroelastic are rolul de a preveni supradistensia lumenului traheal.* Mușchiul traheal este implicat în reglarea lumenului (contracţia mușchiului determină reducerea calibrului luminal)[7]. Inelele cartilaginoase sunt formate din pericondru şi ţesut cartilaginos hialin. Fibrele elastice formează un inel elastic intern, care aderă la pericondru şi altul extern care se leagă de adventiţie. *Pierderea treptată a fibrelor elastice odată cu înaintarea în vârstă determină îngustarea progresivă a lumenului ("colaps tracheal"), afecţiune dispneizantă frecventă la câinii de talie mică*.

Muşchiul traheal leagă capetele libere ale inelului cartilaginos. Contracţia muşchiului reduce diametrul traheal şi în felul acesta reduce presiunea intratoracică în timpul tusei sau expectoraţiei[1,4].

*Adventiţia* este formată din ţusut conjunctiv lax.

### 6.6 Bronhiile

Traheea se divide în ***două bronhii principale***. Ele pătrund în fiecare hil împreună cu artere, vene, vase limfatice acoperite de ţesut cojunctiv, corespunzătoare fiecărui pulmon. Pătrunse în hil, bronhiile principale au un traiect descendent și se ramifică în bronhii lobare pentru fiecare lob. La rândul lor acestea ***se divid de mai multe ori și ramurile lor terminale numite și bronhiole deservesc câte un lobul pulmonar. Fiecare bronhiolă se ramifică intralobular formând câteva bronhiole terminale.***

Lobulii pulmonari au formă piramidală cu vârful orientat spre hil și sunt delimitați la unele specii (rumegătoare) în totalitate de țesut conjunctiv[1,2,19](fig. 6.11).

***La celelalte specii*** inclusiv la om aceste septe sunt incomplete***, delimitarea lobulilor fiind imprecisă. Epiteliul respirator suferă modificări*** de la un segment la altul dar și ***tranziția este treptată, nu se face brusc***. De aceea împărțirea arborelui bronșic în bronhii și bronhiole, este artificială, importantă doar din punct de vedere didactic și practic[8,10].

Bronhiile sunt clasificate în funcţie de calibru în: primare, secundare, terţiare (numite și interlobulare, cu insule de cartilaj hialin) (fig. 6.12) şi bronhiole. Cu excepția cartilajelor și a fibrelor musculare netede mucoasa bronhiilor și a traheei sunt identice din punct de vedere a structurii histologice. Astfel, cartilajele broșice au aspect neregulat și înconjură complet lumenul bronșic[10,11].

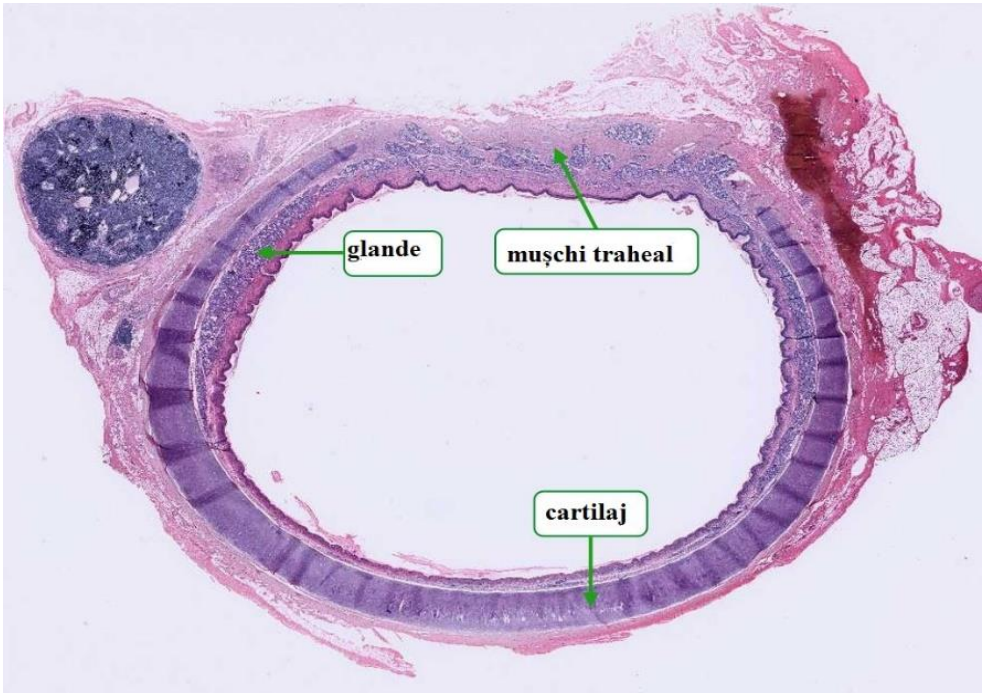



**Fig. 6.10 Imagine de ansamblu a traheei[26].**

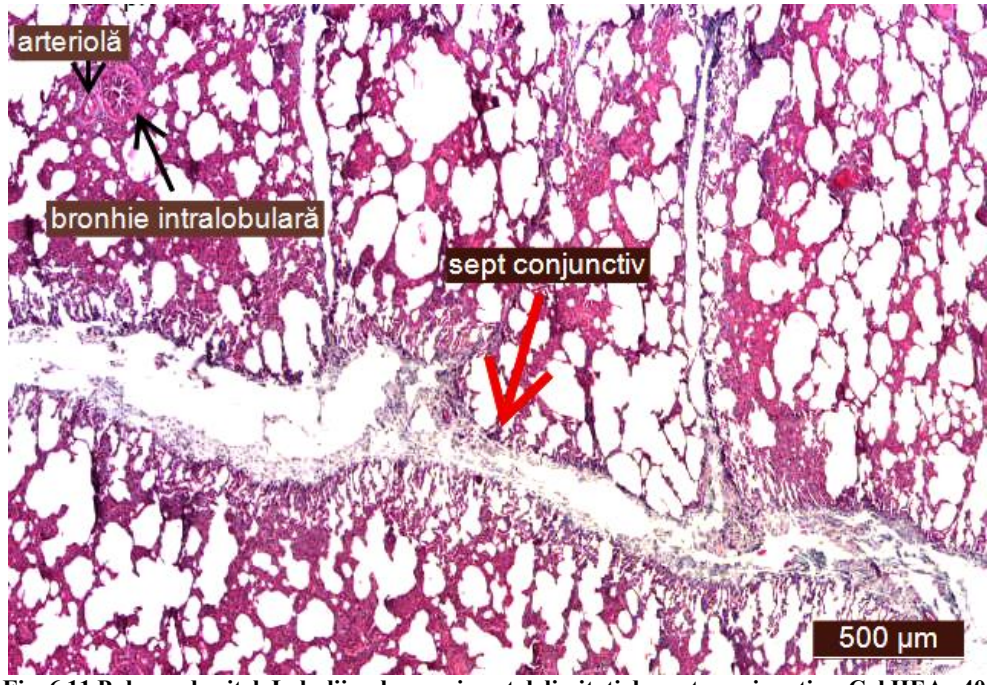



**Fig. 6.11 Pulmon de vițel. Lobulii pulmonari sunt delimitați de septe conjunctive. Col HEA x40.**

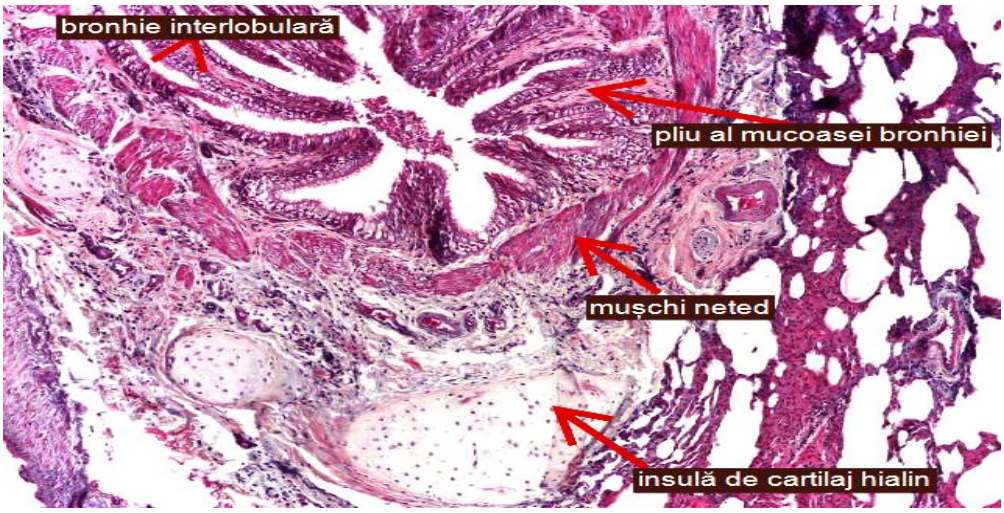


**Fig.6.12 Pulmon de vițel. Bronhie interlobulară. Col. HE x100**

***Pe măsură ce diametrul bronhiilor se reduce, se produce înlocuirea inelelor cartilaginoase cu plăci sau insule cartilaginoase izolate***. ***Mucoas***a este formată din ***epiteliu respirator*** și *lamina propria*. ***In lamina propria stratul muscular prezintă fascicule de fibre musculare netede încrucișate care sunt mai dense în apropierea segmentului respirator. După instalarea morții se produce contracția musculaturii bronșice, care determină plierea mucoasei observată pe secțiune histologică***[8]. *Lamina propria* este bogată în fibre elastice și conține glande seroase și mucoase, ale căror ducte se deschid în lumenul bronșic. Atât în lamina propria cât și intraepitelial se pot observa limfocite. *Limfonodulii sunt localizați mai ales la nivelul ramificațiilor arborelui bronșic*[4,16].

***Bronhiile primare***, care se desprind direct din trahee, au structura de bază aproape similară cu a traheei (fig. 6.13), de care diferă prin:

***-epiteliu de talie mai joasă şi cu mai puţine celule caliciforme***;

***-lamina propria este mai densă, bogată în fibre elastice şi conţine glande seromucoase;***

*-cartilajul este fragmentat în plăci intercomunicante.*

În lamina propria a bronhiilor apar *mastocite*, cu granule care conţin histamină, heparină, eliberate după constituirea complexului antigen-anticorp pe membrana celulară, cauzând contracţia fibrelor musculare netede şi vasodilataţie. În bronhiole aceste modificări sunt parţial responsabile de manifestările clinice ale *astmului*[7,8,19].

### 6.6.1 Bronhiolele

Sunt căi aerifere intralobulare care nu prezintă țesut cartilaginos și glande în lamina propria (fig. 6.14). ***Epiteliul pseudostratificat ciliat are o talie care se reduce treptat pâna la nivelul bronhiolelor terminale al căror epiteliu este cubic simplu ciliat***

(fig. 6.15); numărul celulelor caliciforme este foarte mic, fiind dispersate. In bronhiolele cu lumen mai mare epiteliul este cilindric pseudostratificat ciliat. *Lamina propria* este foarte subţire. ***Fibrele musculare netede asociate cu fibrele elastice sunt aşezate circular cu dispoziţie spiralată. Acest aranjament permite contracţia bronhiilor în lungime şi diametru în timpul expiraţiei***[7,8]. Agregatele limfoide pot fi surprinse şi în adventiţie.

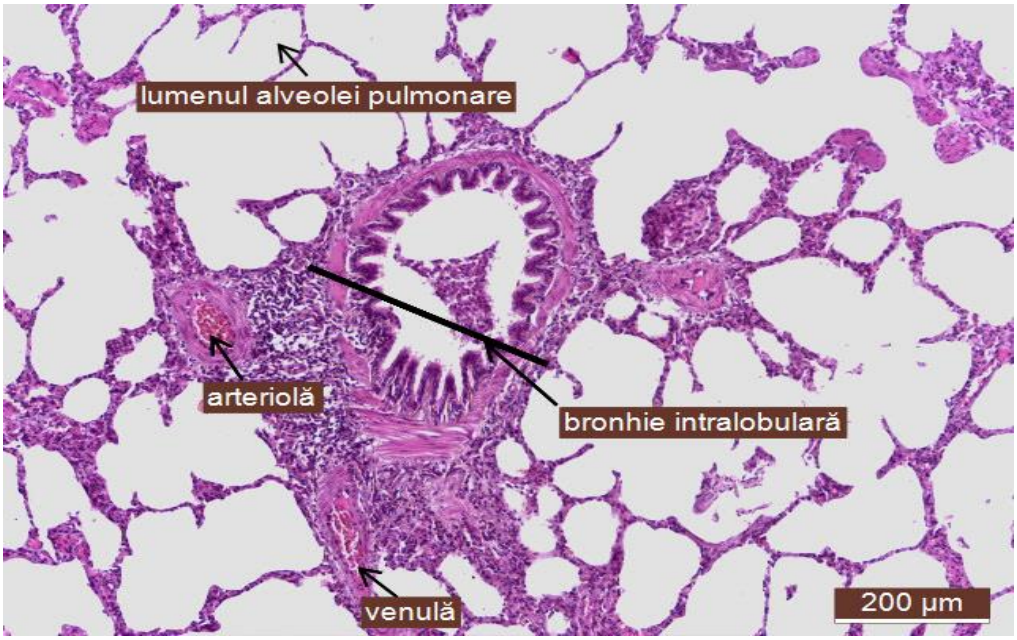
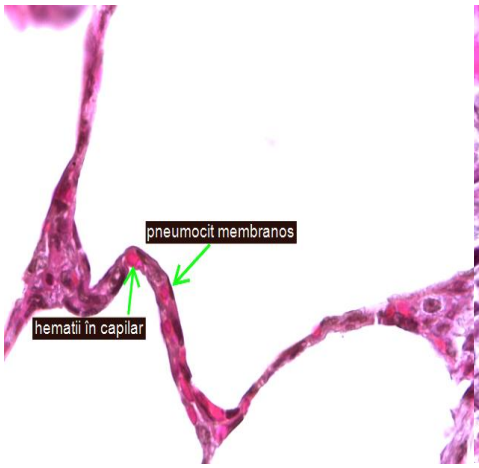



**Fig. 6.13 Pulmon de porc. Bronhiolă sau bronhie intralobulară Col HEx100.**



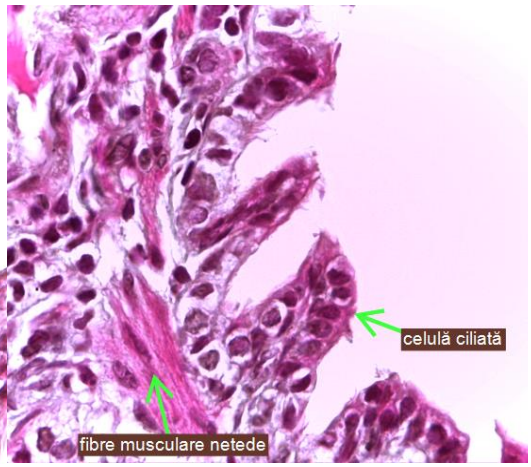




**Fig. 6.14. Pulmon de porc. Alveole pulmonare. Fig 6.15. Mucoasa unei bronhiole. Col HEx900**

**În *bronhiolele terminale*** celulele caliciforme sunt înlocuite cu ***celulele Clara***, prismatice, aciliate cu granule secretorii la polul apical (fig. 6.16) Aceste celule ***secretă anumite tipuri de proteine cu rol în protecția epiteliului bronșic*** împotriva acțiunii agenților oxidanți (ai inflamației) și ***una din componentele surfactantului tensioactiv. Au și rol de celule de rezervă***. Sunt prezente, de asemenea, ***celulele Kulchitsky***[2,17].

Lamina propria este formată din fibre musculare netede, dispuse în benzi aranjate în direcții diferite și fibre elastice.

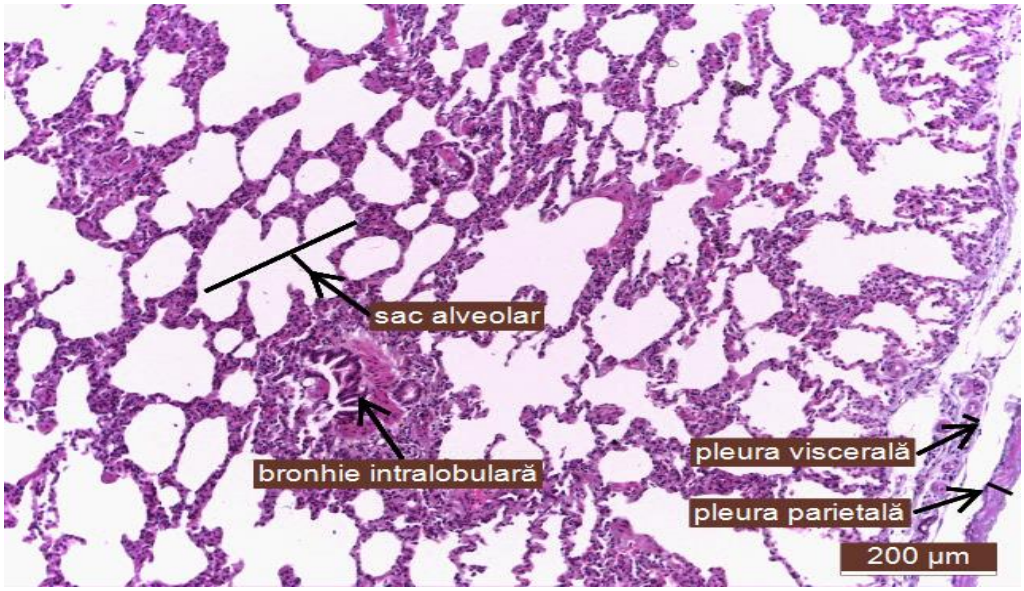



**Fig. 6.16. Pulmon de porc. Bronhie terminală sau intralobulară mică. Col HEA x100**

La nivelul bronhiolelor au fost semnalate anumite structuri care au fost numite ***corpusculi neuroepiteliali***. Sunt formați din ***80-100 celule care conțin granule secretorii și vin în contact cu terminațiuni nervoase colinergice. Probabil, aceste structuri sunt chemoreceptori care au rolul de a detecta modificările compoziției aerului bronșic***[8]***.***

Inervația fibrelor musculare din bronhii și bronhiole este asigurată de nervul vag și sistemul nervos simpatic. Stimularea vagului determină îngustarea lumenului căilor aerifere. Stimularea simpatică are un efect invers[16].

### 6.6.2 Bronhiolele terminale și respiratorii

***Bronhiolele terminale*** au un diametru mic şi se divid pentru a forma două sau mai multe *bronhiole respiratorii* scurte, cu peretele subţire. Acestea ***realizează trecerea de la segmentul aerifer la cel respirator. Mucoasa bronhiolelor respiratorii este identică structural cu cea a bronhiolelor terminale cu excepția faptului că peretele acestora este întrerupt de alveolele pulmonare care se deschid*** la acest nivel, iar

epiteliul în jurul alveolelor devine pavimentos simplu. În rest epiteliul brohiolelor terminale ***este lipsit de celule caliciforme şi este format din celule cubice ciliate şi numeroase celule neciliate Clara***. In regiunea distală a bronhiolelor respiratorii numărul alveolelor crește semnificativ și distanța interalveolară se reduce. Sub epiteliul bronhiolelor respiratorii se află un strat subțire format din fibre elastice și musculare netede[5,6] .

### 6.2.3 Ductele sau canalele alveolare

***Fiecare bronhiolă respiratorie se continuă terminal cu două sau mai multe ducte alveolare***, în lungul cărora se deschid numeroase *alveole pulmonare*. ***Capătul ductului alveolar se termină, de asemenea, cu sacul alveolar în care se deschid alveole pulmonare[5,6] (fig.6.17).***

Atât ductele cât și alveolele sunt căptușite de un epiteliu pavimentos alveolar. ***In lamina propria care delimitează orificiile alveolare se află o rețea de fibre musculare netede, cu rol de sfincter, care apare în câmpul microscopic ca o proieminență bulbară interalveolară[8,9]***.

***Alveolele pulmonare și ductele sunt susținute de o matrice bogată în fibre elastice și de reticulină***. Ductele alveolare prezintă numeroase orificii prin care comunică direct cu doi sau mai multi saci alveolari. Orificiile alveolare, sacii alveolari și alveolele pulmonare sunt înconjurate de o rețea de fibre elastice și de reticulină. ***Fibrele elastice permit destinderea alveolelor în inspirație și contracția pasivă a acestoara în timpul expirației. Fibrele de reticulină previn supradistensia alveolelor pulmonare, lezarea capilarelor și a septelor interalveolare, având și rol de susținere[11].***

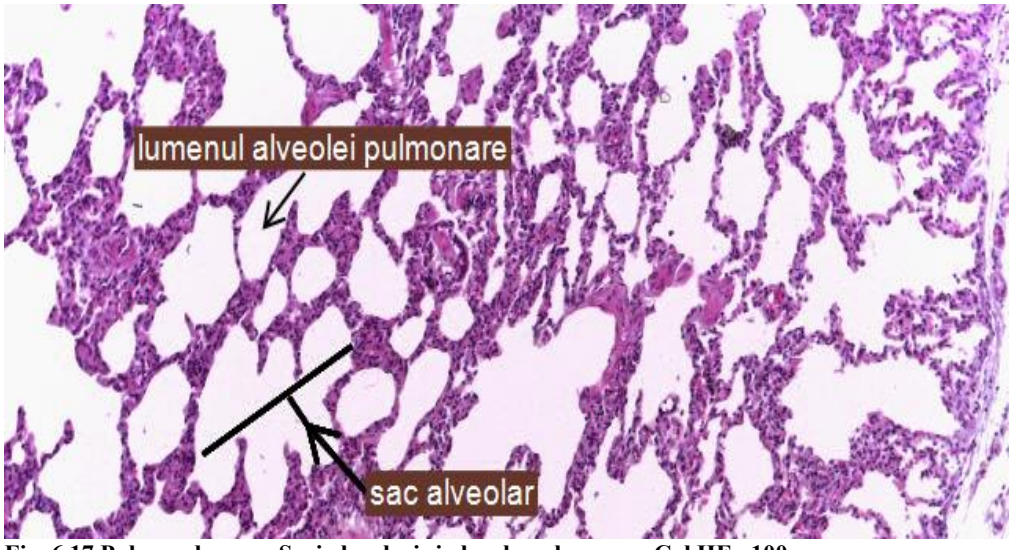



**Fig. 6.17 Pulmon de porc. Saci alveolari și alveole pulmonare. Col HE x100**

### 6.2.4 Alveolele pulmonare

Fiecare alveolă are aspectul unui buzunar deschis, ***căptuşit de un epiteliu pavimentos, cu diametrul de aproximativ 200µm.*** Alveolele pulmonare se deschid la nivelul bronhiolelor respiratorii, ductelor alveolare și a sacilor alveolari. Datorită alveolelor pulmonii au aspect spongios iar pe secțiune histologică seamană cu un fagure. La nivelul alveolelor se realizează schimbul de gaze O2 și CO2 între aerul alveolar și sângele capilar.

***Peretele sau septumul alveolar, situat între alveolele adiacente are aspect de sandwich şi este format din:***

***-două straturi de epiteliu alveolar*** împreună cu membrana bazală a acestora şi

***-o reţea bogată de capilare***, situate într-o plasă fină de fibre elastice, de colagen, ***o matrice conjunctivă*** și celule specifice. Fibrele elastice şi de colagen se condensează în jurul fiecărei deschideri alveolare şi se leagă de fibrele alveolare adiacente, pentru a forma o ***reţea suport tridimensională*** în întreg parenchimul pulmonar. *Septele alveolare conţin mici deschideri cu un diametru de 8-15 µm, numite pori alveolari,* care permit egalizarea presiunii dintre alveole şi facilitează circulaţia aerului pe colaterale, atunci când bronhiolele sunt obstruate[5,8,19].

***Capilarele și țesutul conjunctiv formează interstițiul pulmonar. Acesta conține cea mai bogată rețea de capilare din organism, care formează un plex extins în jurul fiecărei alveole*** (fig. 6.18).

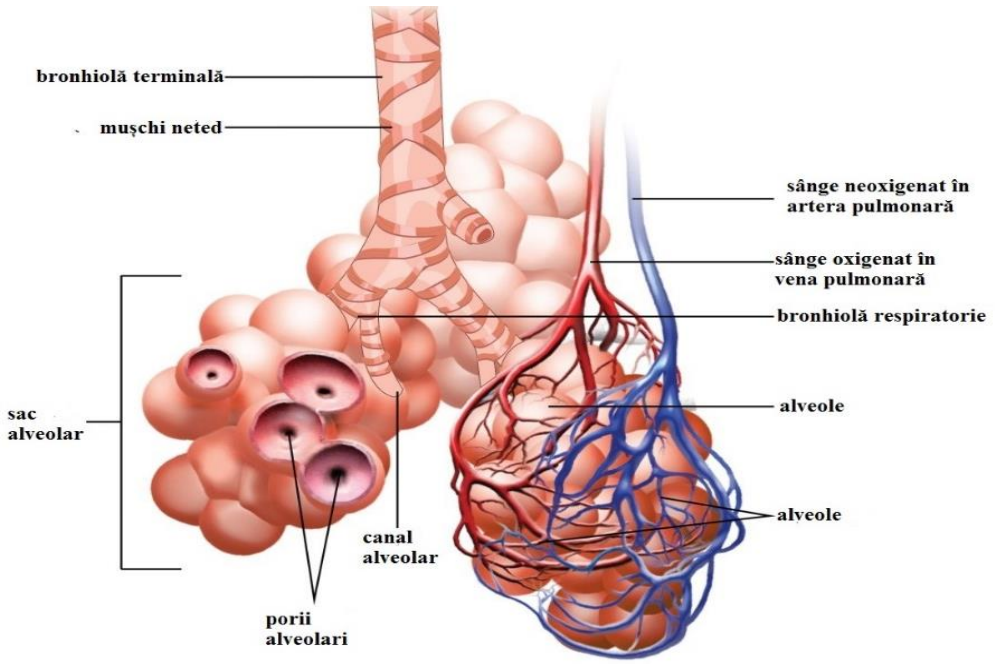



**Fig. 6.18 Rețeaua vasculară perialveolară[27].**

La majoritatea pereţilor alveolari membrana bazală pe care se sprijină endoteliul vascular se suprapune peste cea a epiteliului alveolar. ***În unele locuri cele două membrane bazale fuzionează, iar ţesutul de suport este absent, ceea ce determină o grosime minimă a barierei dintre aerul alveolar şi sânge, care permite schimbul de gaze. Diametrul membranei alveolo-capilare variază între 0,1 și 1,5µm***. In septele interalveolare capilarele pulmonare anastomozate sunt susținute de o rețea de fibre de reticulină și elastice[9,10]. Distribuția acestor fibre este realizată astfel încât să permită distensia și contracția septului interalveolar. Moleculele de $O_2$ trec din aerul alveolar în sângele capilar prin bariera alveolo-capilară iar moleculele de $CO_2$ difuzează în sens invers. *Eliberarea $CO_2$ din molecula de $H_2CO_3$ este catalizată de anhidraza carbonică, ezimă prezentă în citoplasma hematiilor*. Celulele endoteliale ale capilarelor sanguine pulmonare au talie redusă (se pot confunda cu alveolocitele de tip I), nu prezintă fenestrații, conțin un nucleu central aplatizat, înconjurat de organite. Restul celulei este aplatizată, cu numeroase vezicule de pinocitoză, ceea ce crește eficiența schimbului de gaze alveolo-capilar[2,17].

Procesul continuu de difuzie a gazelor necesită un *gradient de presiune* al acestora. Presiunea parţială a oxigenului este scăzută şi cea a $CO_2$ ridicată. În ventilaţia alveolară acest gradient de presiune determină vasoconstricţie locală, care direcţionează sângele la distanţă de alveolele slab ventilate[2,8] (fig. 6.19; 6.20).

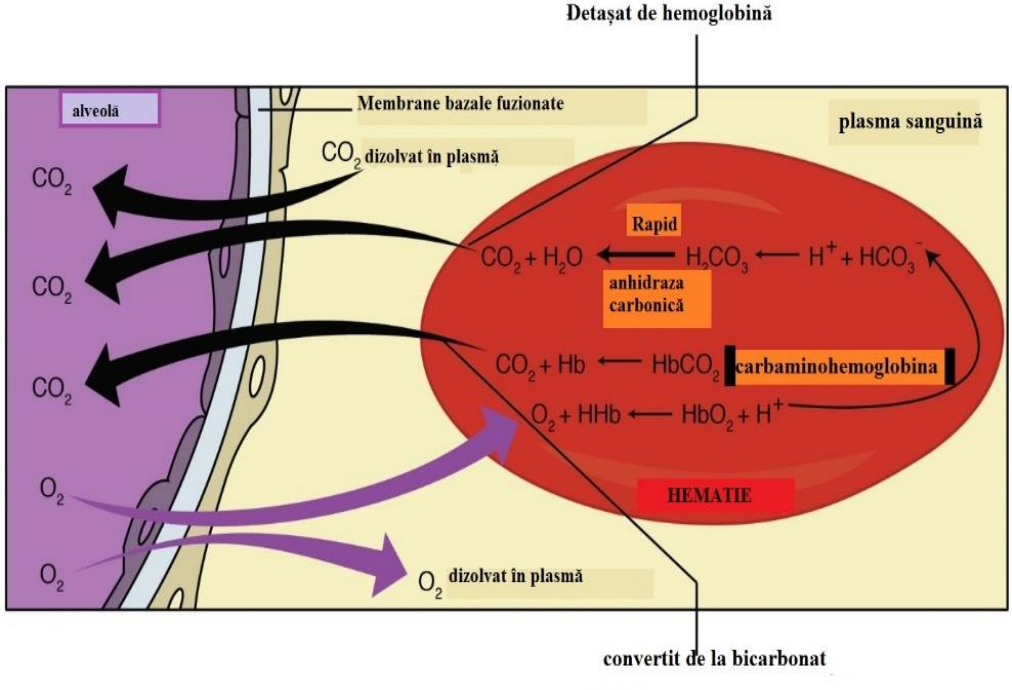



**Fig. 6.19 Transportul gazelor și schimbul realizat la nivelul alveolelor pulmonare[28].**

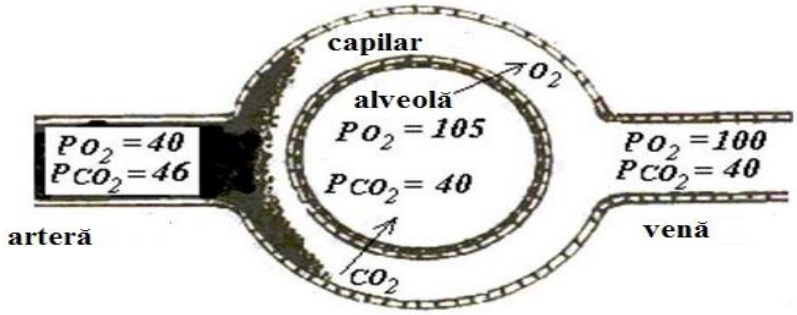



**Fig. 6.20 Gradientul de concentrație a gazelor în alveolă și capilar[29]**

***Epiteliul alveolar este format din alveolocite (pneumnocite) de tip I sau membranose, tip II sau granulare şi macrofage alveolare*** (fig.6.21).

***Alveolocitele (pneumocitele) de tip I*** sunt celule foarte aplatizate, pavimentoase cu nucleu aplatizat, la nivelul cărora are loc difuzia gazelor. Suprafata unei alveole pulmonare este ocupată în proporție de 97 % de alveolocite de tip I iar 3% de alveolocite de tip II. Celulele au o talie foarte redusă, uneori doar de 25nm, prezintă organitele (complexul Golgi, RE și mitocondriile) grupate în jurul nucleului și în rest citoplasma foarte aplatizată (cu numeroase vezicule de pinocitoză). *Se presupune că veziculele de pinocitoză intervin în procesul de reînnoire a stratului de surfactant și în eliminarea particulelor mici pinocitate de pe suprafața alveolară.* Joncțiunile dintre alveolocite sunt ocluzive, ceea ce împiedică pătrunderea lichidului interstițial în spațiul alveolar; cu membrana bazală formează joncțiuni de tip hemidesmozomi. Diametrul minim al acestor celule facilitează permeabilitatea pentru gazele respiratorii[2,8,17].

***Alveolocitele de tip II (pneumocitele granuloase) sunt intercalate printre cele de tip I*** și unite cu acestea prin joncțiuni de tip ocluziv și desmozomi. Forma acestor celule este sferică, ***grupate câte 2-3 în regiunile angulare*** ale pereților alveolari. In urma diviziunii mitotice aceste celule asigură reînnoirea ambelor tipuri de alveolocite. ***Citoplasma alveolocitelor de tip II este vezicular- spumoasă, datorită prezenței corpusculilor lamelari (de 1-2µm).*** Vizualizați la microscopul electronic, corpusculii lamelari sunt formați din lamele concentrice sau paralele acoperite de o membrană. Histochimic, acești corpusculi ***conțin fosfolipide, glicozoaminoglicani și proteine, care sunt sintetizate și secretate continuu la polul apical al alveolocitelor. Produsul de secreție al acestor celule formează un strat extra alveolocitar, numit surfactant.*** Acesta conține o fază proteică apoasă acoperită de o peliculă fosfolipidică formată mai ales din dipalmitoil-fosfatidilcolină, fosfatidil glicerol și diverse proteine[2,8].

***Rolul surfactantului tensioactiv este de a reduce tensiunea superficială la nivelul epiteliului alveolar, care determină scăderea forței inspiratorii necesare distensiei alveolelor și simultan reduce efortul respirator; previne colapsul în timpul expiraţi***ei. Surfactantul apare pentru prima dată în ultimile săptămâni de gestație.

***Surfactantul este reînnoit continuu***. Lipoproteinele sunt indepărtate treptat de la suprafața veziculelor de pinocitoză (din alveolocitele de tip I) de către macrofage și

alveolocitele de tip II. Lichidele din structura surfactantului supraalveolocitar sunt eliminate de-a lungul căilor aerifere prin bătăile cililor. ***Secreţiile sunt astfel direcţionate către exterior; pe traseu ele se amestecă cu mucusul bronşic şi formează un lichid bronhoalveolar implicat în eliminarea particulelor şi a substanţelor nocive ajunse prin aerul inspirat. Acest lichid mai conţine şi enzime litice (lizozim, colagenaza, ß-glucuronidaza) sintetizate probabil de macrofagele alveolare[7,8].***

***Macrofagele alveolare*** sunt componente ale sistemului macrofagic monocitar şi pot fi libere în spaţiul alveolar sau pot fi prezente în peretele alveolar. Mai sunt prezente în număr mare (încărcate cu pulberi) în ţesutul conjunctiv care acoperă vasele sanguine mari şi în pleură. ***Sunt recunoscute datorită particulelor înglobate, care trec de celelalte filtre ale aerului inspirat*** (de exemplu praf de cărbune). Reziduurile fagocitate în interiorul celulelor ajung din lumenul alveolar în interstiţiul pulmonar probabil ca urmare a pinocitozei realizată de pneumocitele I. Macrofagele alveolare care fagocitează la suprafaţa epiteliului alveolar sunt localizate în surfactantul alveolar, sunt transportate prin sitemul mucociliar, ajung la nivelul faringelui unde vor fi deglutite[2,10].

**Vascularizaţia pulmonară** cuprinde atât vase care transportă substanţele nutritive (circulaţie sistemică) cât şi vase funcţionale (circulaţia pulmonară). Arterele pulmonare (una pentru fiecare pulmon) pătrund în hil odată cu bronhiile. ***Vasele sanguine pulmonare se ramifică odată cu căile respiratorii, fiind acoperite de adventicea bronhiilor şi bronhiolelor (fig. 6.22).***

La nivelul ductelor alveolare ramurile arteriale pulmonare formează o reţea complexă de capilare în interiorul septelor interalveolare. Venulele au originea în reţeaua capilară, cu localizare în parenchimul pulmonar, la distanţă de căile aerifere. ***Venulele pătrund în septele interlobulare şi însoţesc ramificaţiile arborelui bronşic până la nivelul hilului.*** Arterele nutritive însoţesc ramificaţiile arborelui bronşic până la nivelul bronhiolelor respiratorii, apoi se anastomozează cu ramurile mici ale arterei pulmonare[1,4].

Vasele limfatice şi sanguine pulmonare însoţesc ramificaţiile arborelui bronşic. Capilarele limfatice nu intră în structura peretelui alveolar dar sunt prezente în peretele bronhiolelor respiratorii şi însoţesc căile respiratorii mari; sunt prezente şi în septele interlobulare, se continuă cu vasele limfatice de la nivelul ganglionilor limfatici, iar la nivelul hilului formează reţeaua limfatică profundă. Pleura viscerală conţine un plex de vase limfatice superficiale, drenate prin sept în plexul profund. Apoi limfa din limfonodurile regiunii hilare trece în canalul toracic.

***Inervaţia pulmonară*** este realizată de fibre eferente parasimpatice, simpatice şi de fibre aferente viscerosenzitive care conduc stimulii dureroşi imprecis localizaţi. Terminaţiile nervoase sunt localizate în special în jurul căilor aerifere de calibru mare[2,17].

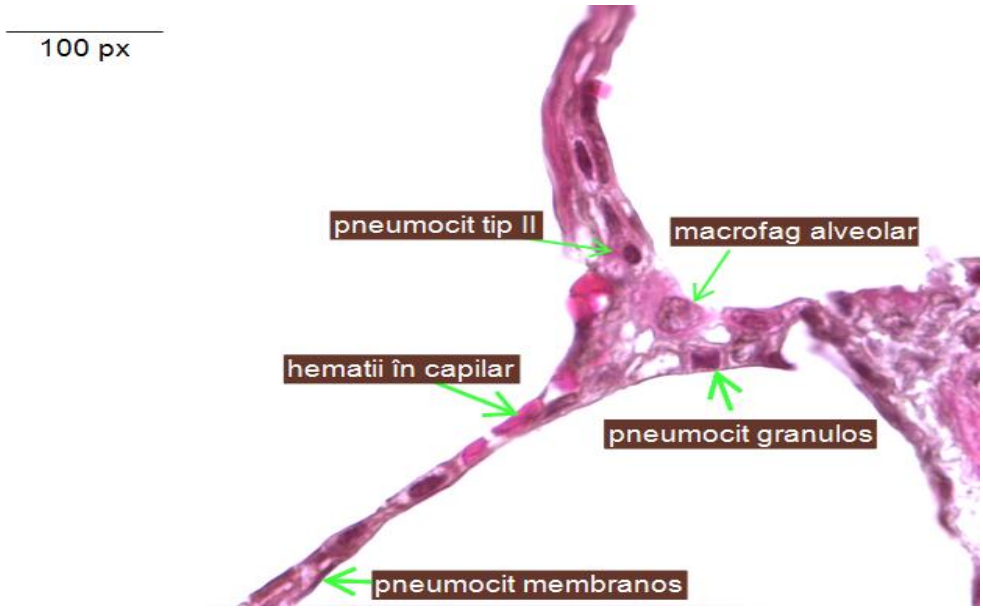



**Fig 6.21. Pulmon de capră. Alveole pulmonare. Col HE x900.**

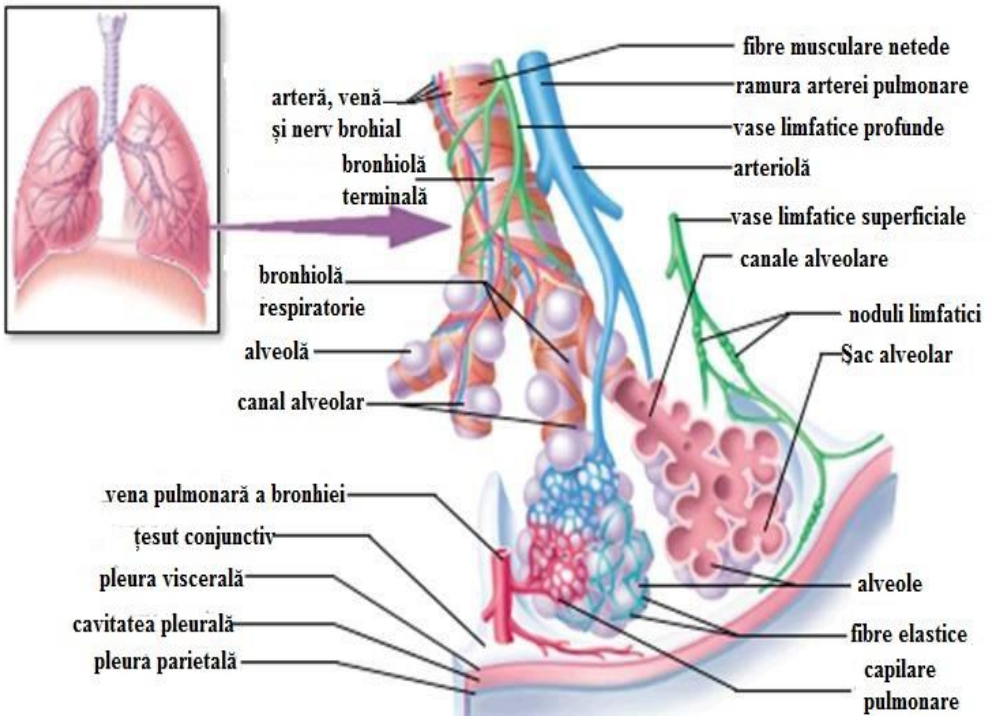



**Fig. 6.22 Zona respiratorie[30].**

## 6.3 Pleura

Pleura căptuşeşte peretele toracic şi se ***numeşte parietală şi se răsfrânge de la nivelul hilului, acoperă pulmonul şi structurează pleura viscerală. Între cele două straturi pleurale se află spaţiul pleural, conţinând o cantiate mică de lichid seros***. Acesta facilitează glisarea celor două foițe în timpul mișcărilor respiratorii[3,5,6] (fig. 6.23).

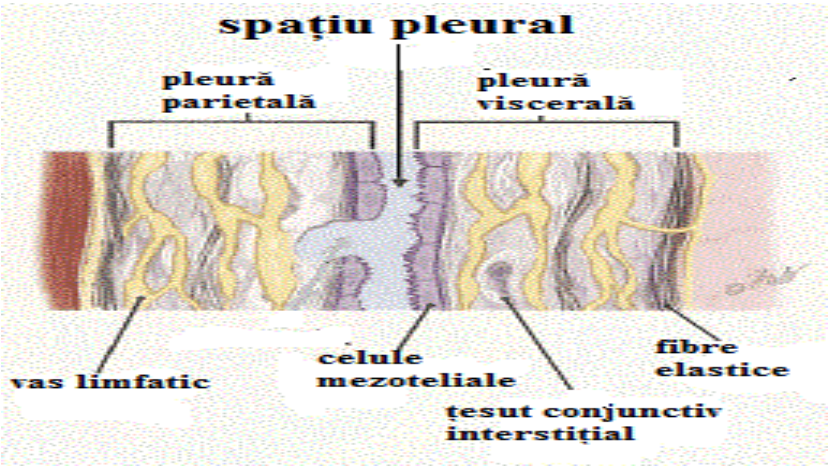



**Fig. 6.23 Structura pleurei[31].**

Ambele foițe pleurale sunt formate dintr-un strat ***de celule mezoteliale***, sprijinite pe o membrană bazală, sub care se află un strat de fibre elastice şi de colagen. ***În cazul pleurei viscerale fibrele conjunctive se continuă cu reţeaua fibroelastică a parenchimului pulmonar*** (fig. 6.24).

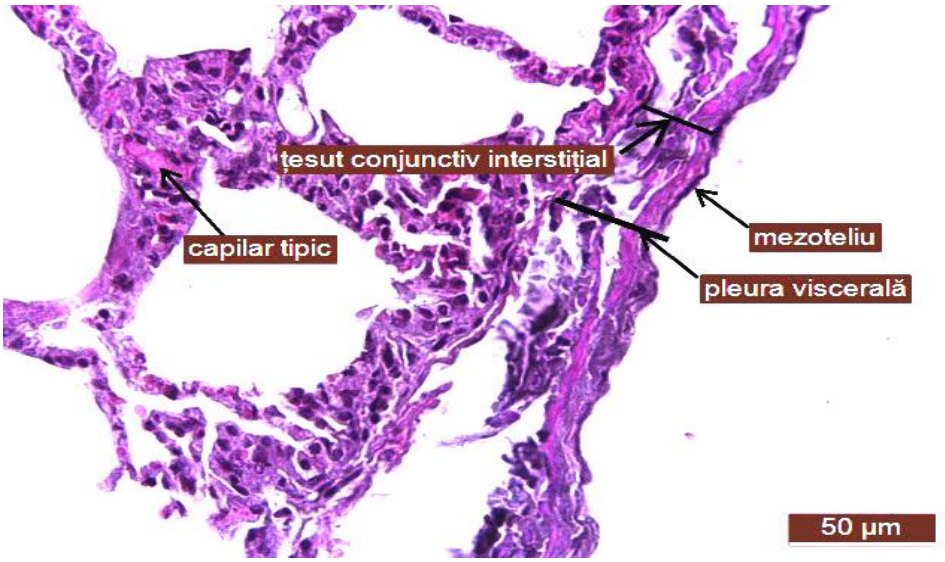



**Fig. 6.24 Pleură. Pulmon de porc. Col HEAx400.**

Asemănător altor mezotelii și acesta este permeabil pentru apă și o serie de substanțe, ceea ce explică incidența crescută a acumularilor lichidiene în cavitatea pleurală care sunt exsudate plasmatice în situații patologice[4].

**Funcțiile pulmonilor**

***Porțiunea de conducere a sistemului respirator conduce aerul inhalat***. Mucusul este produs continuu de celulele caliciforme din epiteliul pseudostratificat ciliat respirator și de glandele mucoase din lamina propria. Aceste secreții formează stratul de mucus care acoperă suprafața luminală a celor mai multe canale conducătoare. Ca rezultat ***mucoasa este umedă în porțiunea de conducere a sistemului respirator. Mucusul și epiteliul ciliat filtrează și îndepărtează celulele străine, microorganismele și alte particule purtate de aerul inspirat. La acesta se adaugă rețeaua de capilare extrem de bogată subepitelială și din țesutul conjunctiv, care încălzește aerul inspirat în trecere prin porțiunea conducătoare, înainte ca acesta să intre în pulmon[16,18].***

***Celulele Clara*** sunt mult mai numeroase în bronhiolele terminale. Acestea devin predominante în cea mai mare parte a regiunilor distale ale bronhiilor respiratorii. Celulele Clara au câteva funcții importante. Ele ***secretă o lipoproteină componentă a surfactantului, care este un agent de reducere a tensiunii superficiale din alveolele pulmonare. Au funcție de celule stem, înlocuind celulele epiteliale bronșice pierdute în urma unor leziuni. Secretă proteine care pătrund în arborele bronșic pentru a proteja pulmonul de substanțele toxice inhalate, poluanți oxidativi sau inflamații[19].***

Celulele alveolare pulmonare sunt locurile în care se realizează schimbul de gaze.

Pneumocitele tip I sunt foarte strâns atașate de membrana bazală și de celule endoteliale ale capilarelor, formând o barieră foarte subțire aer-sânge prin care trec și se realizează schimburile de gaze[2,19].

***Bariera aer-sânge este formată din următoarele straturi:***
***-surfactantul tensioactiv;***
***- membrana și citoplasma pneumocitelor tip I;***
***-membrana bazală pe care se sprijină acestea;***
***-membrana bazală a celulelor endoteliale ale capilarelor din peretele septal (uneori cele două membrane bazale pot fuziona);***
***-membrana și citoplasma celulelor endoteliale și***
***-membrana și citoplasma hematiei[5,10,11].***

Penumocitele tip II sintetizează și secretă surfactant pulmonar. Acesta este eliberat în alveole, în strat subțire, care acoperă suprafața pneumocitelor tip I și scade tensiunea superficială. Reducerea tensiunii superficiale în alveole se caracterizează prin scăderea forței depuse pentru a crește în volum alveola pulmonară în timpul inspirației. Astfel, ***surfactantul stabilizează diametrul alveolar, facilitează expansiunea acestuia și previne colapsul lor în timpul respirației prin minimizarea forței de colaps***. În

timpul dezvoltării fetale celulele alveolare secretă cantități suficient de mari de surfactant pentru respirația din perioada 28-32 de săptămâni. Se adaugă producerea surfactantului prin creșterea celulelor alveolare, care se pot divide și funcționa ca celule stem pentru pneumocitele tip I în alveole. De asemenea surfactantul are și un efect bactericid în alveolele care au contactat prin inhalație cu agenți patogeni periculoși [2, 8 19].

***Macrofagele alveolare sau celulele de "praf"*** au un rol important în fagocitarea microorganismelor care invadează alveolele. Se pot vedea în lumenul alveolar mai rar și frecvent în peretele septal[12,16].

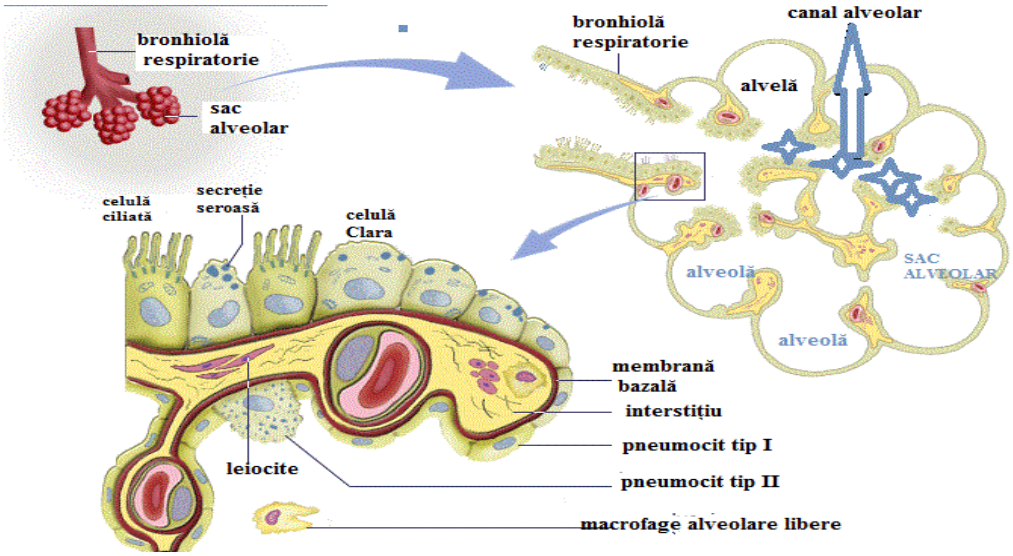



**Fig. 6.25 Zona respiratorie[32].**

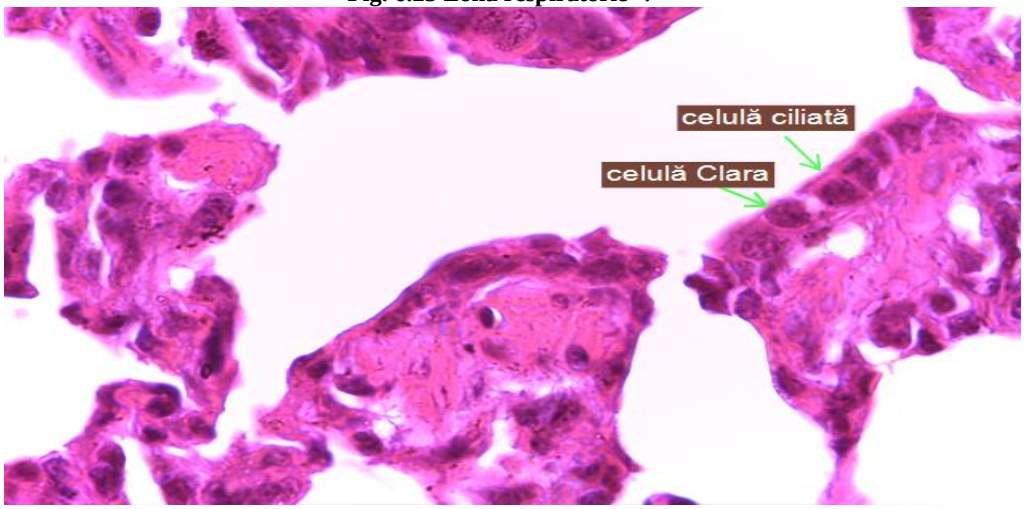



**Fig. 6.26. Celulele Clara. Pulmon de porc. Col. HE x900**

## 6.4 Sistemul respirator la păsări

### 6.4.1 Cavităţile nazale

***Cavităţile nazale sunt divizate în jumătatea dreaptă şi stângă de un sept nazal de natură cartilaginoasă***, care se continuă cu oasele craniului. Se deschid la suprafaţă prin nări, situate la jumătatea distanţei dintre vârful ciocului şi ochi. Planşeul cavităţilor nazale este format din oasele premaxilar, maxilar şi palatin iar pereţii laterali şi dorsali din oasele premaxilar şi nazal. Fiecare jumătate a cavităţilor nazale tinde să se extindă posterior[4,11].

***Cavităţile nazale sunt divizate în trei compartimente: vestibulul, camera mijlocie şi camera anteorbitală sau postero-superioară***. În cele trei compartimente se întâlnesc trei corneţi, dintre care doar cel mijlociu este turbinat, ceilalţi fiind pseudoturbinaţi. Cornetul anterior sau ventral, este ataşat peretelui dorso-lateral al cavităţii nazale, în interiorul vestibulului este uşor răsucit şi are formă convexă. Se extinde anterior spre deschiderea nărilor şi este mascat de operculul nazal. Cornetul mijlociu ia naştere din peretele dorso-lateral al camerei mijlocii, are o structură lameliformă, spiralată o tură şi jumătate. Cornetul dorsal sau posterior este simplu, aplatizat, proiectat din peretele cavităţii către cornetul mijlociu şi este puţin acoperit de acesta[4].

Sub aspect *histologic* epiteliile care căptuşesc cavităţile nazale sunt de trei tipuri: ***pavimentos stratificat cheratinizat, respirator şi olfactiv***. Epiteliul pavimentos stratificat cheratinizat de tip cutanat intră în structura nărilor de la marginea acestora până în interiorul cavităţilor nazale. Acesta se modifică la intrarea în vestibul şi îl căptuşeşte în totalitate. Epiteliul respirator căptuşeşte cea mai mare parte a cavităţilor nazale şi este pseudostratificat ciliat. În lamina propria a mucoasei respiratorii sunt prezente în număr mare glande alveolare simple şi compuse de tip mucos. Lamina propria este formată din fibre de colagen, elastice, numeroase vase sanguine, limfatice și filete nervoase. Este frecvent infiltrată cu limfocite şi se ataşează de ţesutul osos subiacent sau de cel cartilaginos[4,5].

**Epiteliul olfactiv** acoperă cornetul posterior și se extinde către faţa dorsală, incluzând punctul dorsal de origine a septului nazal. Structura de bază a acestuia este asemănătoare celei de la mamifere. Este pseudostratificat, cu o înălţime de 30µm, format din celule bazale, de susţinere şi olfactive. Celulele bazale ocupă 1/6 din înălţimea epiteliului, au aspect piramidal şi nucleu sferic, care ocupă cea mai mare parte din volumul celulei. Celulele de susţinere sunt înalte, cu nucleul situat în treimea inferioară sau superioară a celulei. Printre celulele de susţinere, în porţiunea apicală pătrund dendritele celulelor olfactive. Celulele senzoriale sunt neuroni bipolari. Axonii celulelor senzoriale trec ventral prin epiteliu, în lamina propria, unde se unesc formând fascicule de fibre nervoase, care ajung în bulbul olfactiv. Dendritele celulelor senzoriale se extind sub formă de celule cilindrice, printre celulele de susţinere şi se termină cu o veziculă olfactivă de 1-2 µm diametru. Din veziculă iau naştere 6-8 cili

olfactivi cu o lungime maximă de 15µm. Veziculele olfactive şi cilii sunt scăldaţi de secreţia glandelor Bowman. Lamina propria este formată din ţesut conjunctiv, în care se găsesc glandele Bowman, tubulo-alveolare, cu aspect piriform. Se deschid print-un gât scurt la suprafaţa epiteliului olfactiv. Celulele glandei sunt fie de talie mijlocie, fie au aspect columnar. Lamina propria este foarte vascularizată şi inervată de fibre olfactive (ramuri fine din nervul trigemen care se termină sub formă de terminaţii libere în epiteliul olfactiv[3,5].

Structuri accesorii ale cavităţilor nazale

***Cavităţile nazale prezintă două grupuri de glande:1) maxilare şi palatine situate pe planşeul cavităţii nazale şi 2) glande nazale*** dintre care bine dezvoltate sunt cele nazale laterale, a căror secreţie nu a fost bine definită. Nu s-au găsit precursori enzimatici dar s-au găsit urme de substanţe mucoide în secreţia din canale şi celulele formaţiunilor secretorii. La păsările marine şi de deşert glandele au funcţie osmoreglatorie. La cele domestice această funcţie nu s-a demonstrat[3,4].

***Glandele nazale*** au aspect alungit, aplatizat, fiind situate în peretele lateral al cavităţii nazale şi sub marginea dorsală a orbitei. Sunt prezente încă din primele zile de viaţă. Diametrul lor variază între 1-2,5 mm. Porţiunea anterioară a glandei se află în zona mijlocie a cornetului mijlociu. Se continuă posterior şi dorsal până atinge zona inferioară a orbitei. Este acoperită de ţesutul membranei orbitale superioare. Se termină în regiunea supero-posterioară a unghiului orbitei[13].

Glanda este inervată de ramura oftalmică a trigemenului.

Din porţiunea anterioară, canalul medial al glandei trece către profunzimea cavităţii nazale, pe lângă septul cavităţii nazale şi se deschide în vestibulul posterior. Canalul se divide anterior în glandă în 2-3 canale, care merg posterior în lungimea acesteia. Canalele principale se divid în diverticuli laterali, care se subdivid dând naştere canaliculelor terţiare. Acestea sunt formaţiuni secretorii. Se observă că glanda este acoperită de o capsulă conjunctivă, din care se desprind septe care împart glanda, astfel încât toate canaliculele sunt strâns unite. Epiteliul care căptuşeşte canalele glandelor nazale este de două tipuri: unul care căptuşeşte canalele principale, *epiteliul columnar înalt pseudostratificat* şi altul care căptuşeşte canalele terţiare, *cubic simplu, uşor columnar*[13].

Epiteliul canalelor glandelor nazale este PAS negativ sau uşor pozitiv. În lamina propria a canalelor principale apar infiltraţii limfoide difuze, mai ales în urma agresiunilor antigenice[4,5].

Canalul lacrimo-nazal este un orificiu relativ larg, care se deschide în peretele lateral al cavităţilor nazale, căptuşit de epiteliul de tip respirator.

Sinusul infraorbitar sau maxilar este un diverticul ce se extinde pe fiecare parte a cavităţilor nazale. Anterior începe sub formă de fisură îngustă în regiunea mijlocie a vestibulului şi creşte progresiv posterior, ajungând în profunzimea orbitei. Există o comunicare între spaţiul cornetului posterior şi cavitatea sinusului. Se deschide în cavitatea nazală. Epiteliul care căptuşeşte sinusul este format din celule mici sau mijlocii, columnare, ciliate, cu puţine glande mucoase simple răspândite *printre ele*[3.5].

*Lamina propria* a mucoasei nazale prezintă aglomerări limfoepiteliale încă de la vârsta de 3 zile. Se ştie că mucoasa nazală este populată cu limfocite încă din a 18-19 a zi de incubaţie. Suprafaţa medie a aglomerărilor limfoide înregistrează valori mari la intervale de aproximativ 9-10 zile. Mucoasa nazală, datorită poziţiei anatomice este o zonă foarte expusă contactului permanent cu flora microbiană existentă în aerul inhalat. În afara protecţiei mecanice realizată de către mucoasă, există mijloace nespecifice (aparatul muco-ciliar, pelicula de mucus, fagocitoza neimună), dar şi specifice (imunitatea umorală, mediată de anticorpi şi imunitatea celulară mediată de $LT_c$) de apărare la nivelul acesteia[4,5].

Imunitatea mediată umoral joacă un rol important prin $IgA_s$ sintetizată, în derularea răspunsului imun. Imunoglobulinele $A_s$ au o rezistenţă particulară la acţiunea distructivă a enzimelor şi reprezintă o importantă linie de apărare antibacteriană. Ele blochează adezinele şi fac imposibilă aderarea şi accesul bacteriilor la ţesuturi, blocând posibilitatea de invazie.

*Epiteliul mucoasei nazale prezintă limfocite intraepiteliale care sunt majoritatea* $LT_c$ dar şi $LT_s$. Limfocitele $T_s$ sunt responsabile de toleranţa care există faţă de unii antigeni inhalaţi. În cazul în care antigenul depăşeşte barierele de apărare nespecifice şi specifice şi ajunge în lamina propria a mucoasei, acesta este preluat de celulele prezentatoare de antigeni, care la acest nivel sunt celulele reticulare şi după prelucrare va fi prezentat limfocitelor $T_h$ pe care le activează. $LT_h$ activate eliberează $IL_2$ care activează metabolic LB. Ambele tipuri de celule au fost selecţionate clonal în funcţie de specificitatea antigenică. Urmează proliferarea limfocitelor activate cu formarea foliculilor limfoizi cu centrii germinativi pe locul fostelor zone B-T dependente hipoplazice. Iau naştere limfoblaştii B purtători de Ig pe membranele lor. Următoarea etapă este marcată de începutul migrării limfocitelor activate B/T prin sânge, către celelalte mucoase, sub forma proplasmocitelor. Din circulaţia sistemică vor repopula mucoasele sub forma plasmocitelor mature angajate în răspunsul imun, capabile de a sintetiza Ig. Se pare că glanda Harder favorizează maturarea limfoblaştilor T/B migraţi de la nivelul mucoasei nazale. Limfoblastele B mature se caracterizează prin apariţia Ig intracitoplasmatice, modificare ce este caracteristică proplasmocitelor[3,15].

### 6.4.2 Laringotraheea

*Este un organ cavitar care face legătura între faringe şi trahee, cu structură asemănătoare laringelui de la mamifere,* ***cu deosebirea că în lamina propria a mucoasei glandele sunt tubuloase compuse.*** O glandă este formată dintr-un număr variabil de unităţi. Fiecare unitate este formată la rândul ei din glande tubuloase simple care se deschid într-o cavitate comună şi posedă un canal comun. Canalele glandelor străbat epiteliul de căptuşire al laringelui şi se deschid în cavitatea acestuia. Ele sunt căptuşite pe o distanţă scurtă de acest epiteliu apoi de un epiteliu columnar, până în cavitatea comună a glandelor. Canalele se pot deschide separat sau pot fuziona pentru a forma un singur canal principal care conduce secreţia. Glandele sunt acoperite de o

capsulă formată din ţesut conjunctiv, în care predomină fibrele elastice, bogat vascularizată. Din capsulă se desprind septe conjunctive, care separă glandele tubuloase. La păsările adulte, uneori şi în urma stimulărilor antigenice, în septele conjunctive ale glandelor se găsesc frecvent aglomerări de ţesut limfoid. Epiteliul glandelor este format din celule mucosae[15].

Lamina propria a mucoasei laringotraheale conține aglomerări limfoide cu suprafeţe mici, ceea ce presupune o implicare redusă în răspunsul imun. Primii foliculi limfoizi apar la puii în vârstă de 15 zile.

### 6.4.3 Traheea

***Traheea apare sub forma unui tub flexibil, format din 108-126 inele cartilaginoase, care se articulează între ele; porţiunea îngustă a unui inel intră în porţiunea lăţită a următorului,*** încât se realizează un tub continuu cu inele suprapuse parţial. Inelele sunt formate din cartilaj hialin şi sunt unite între ele prin ligamente înguste formate din fibre de colagen şi elastice. Grosimea inelelor în treimea superioară, la capătul posterior al laringelui, este de 6-7 mm iar în treimea posterioară de 2-3 mm. Volumul spaţiului traheal este de 4,5 ori mai mare faţă de cel de la mamifere, în raport cu masa corporală, fiind de 7ml la 2 kg masă corporală[4.5].

În structura traheei se evidenţiază:*mucoasa, tunica fibro-cartilaginoasă* şi *adventiţia*. Epiteliul mucoasei este pseudostratificat ciliat format din: celule ciliate, caliciforme şi bazale. Lamina propria a mucoasei este formată dintr-un strat de ţesut conjunctiv dens, foarte vascularizat şi uneori infiltrat limfoid.

În mucoasa traheei superioare, până la sirinx, respectiv în lamina propria a acesteia, se remarcă glande tubulo-acinoase mucoase. În lamina propria a mucoasei sirinxului şi a treimei posterioare a traheei, glandele mucoase sunt înlocuite de celulele mucoase din epiteliu[3,15].

Tunica fibrocartilaginoasă este formată din ţesut conjunctiv în care predomină fibrele elastice, care aderă la pericondru şi inelul cartilaginos format din cartilaj hialin.

Adventiţia este formată din ţesut conjunctiv lax.

### 6.4.4 Bronhiile şi pulmonul

Bronhiile au originea în sirinx, sunt relativ scurte şi intră în pulmon ventro-medial. Inelele cartilaginoase, ovale sau circulare, nu se suprapun ci sunt unite prin ligamente şi au forma literei C. Acestea nu completează porţiunea medială a bronhiei, astfel încât, în apropierea pulmonului ele tind să se reducă pe faţa ventrală a acestuia. Structura histologică a bronhiilor este similară cu cea a traheei[3,5].

***Pulmonii prezintă faţa ventrală convexă acoperită de pleură.*** Deoarece diafragmul nu este funcţional, nu sunt prezente mişcări în timpul ciclului respirator iar pulmonii au un aspect rigid. Nu se reduc în volum în pneumotorax.

Pulmonul la pasăre are un aspect tubular format din bronhii primare, secundare şi terţiare sau parabronhii.

Fiecare pulmon conţine o *bronhie primară* (mezobronhie), patru grupuri de *bronhii secundare* mediodorsale, medioventrale, laterodorsale, lateroventrale (după zona pe care o deservesc) şi *parabronhii* (300-500/pulmon şi rămân neschimbate ca poziţie şi număr de la pui până la adult).

***Bronhia primară intrapulmonară*** (mezobronhia (fig. 6.27) se deosebeşte de bronhia extrapulmonară prin faptul că inelul cartilaginos este înlocuit cu plăci de cartilaj aşezate în lungul acesteia. La interior mezobronhia prezintă o mucoasă formată dintr-un ***epiteliu pseudostratificat ciliat şi lamina propria cu glande acinoase mucoase.*** Pe măsură ce mezobronhia pătrunde în pulmon glandele devin mai mici şi apoi sunt înlocuite cu celule mucoase, prezente printre celulele ciliate ale epiteliului. Lamina propria este bogat vascularizată şi conţine un număr mare de fibre elastice, dispuse circular şi longitudinal. Sub acest strat se remarcă şi fibre musculare netede, în strânsă legătură cu fibrele elastice ale laminei propria. Insulele de cartilaj apar în apropierea stratului muscular[5,15].

La exterior se evidenţiază un strat de ţesut conjunctiv bogat în fibre elastice.

***Bronhiile secundare*** prezintă mucoasa formată dintr-un epiteliu cu celule cubice ciliate. În porţiunea iniţială a bronhiilor secundare se remarcă acelaşi epiteliu respirator, iar în lamina propria a mucoasei lipsesc glandele. Sub lamina propria se evidenţiază fibre musculare netede, care sunt acoperite de un strat subţire de ţesut conjunctiv, format din fibre de colagen şi elastice. În regiunile terminale ale bronhiilor secundare, epiteliul de căptuşire devine pavimentos simplu[3.5].

Primul set de bronhii secundare medioventrale ia naştere în apropierea hilului pulmonar apoi se extind medioventral şi dă naştere parabronhiilor şi sacilor aerieni cervicali.

***Parabronhiile unesc bronhiile mediodorsale*** şi medioventrale, formând primii tubi paraleli denumiţi *paleopulmonari*. La intrarea în unii saci aerieni parabronhiile se deschid în tubi largi numiţi *sacobronhii* care au acelaşi diametru cu bronhiile secundare. Aceste conexiuni ale parabronhiilor cu sacii aerieni sunt numite *bronhii recurente*. Bronhiile laterodorsale sunt unite cu bronhiile lateroventrale prin parabronhii denumite *neopulmonare*. Acestea din urmă variază în lungime, în timp ce cele paleopulmonare au aceeaşi lungime în tot pulmonul . Diametrul tuturor parabronhiilor este acelaşi în cadrul speciei. La păsările mici este de 0,5 mm iar cele mari 2 mm. Parabronhiile paleopulmonare şi neopulmonare nu se diferenţiază histologic[15].

***Fiecare parabronhie posedă invaginaţii a căror lumen se numeşte atriu sau diverticul aerifer***. Acesta se continuă prin invaginaţii mai mici în formă de pâlnie numite ***infundibul*** *(fig. 6.27).* Infundibulii se extind sub forma unei reţele tubulare, cu diametru mic, numite ***capilare aeriene***. Tubii capilarelor aeriene sunt cilindrici, anastomozaţi, cu un diametru variabil, de 3 μm la păsările cântătoare şi 10 μm la pinguin şi lebădă. Schimburile de gaze au loc la nivelul capilarelor aeriene[3,5,15] (fig. 6.28).

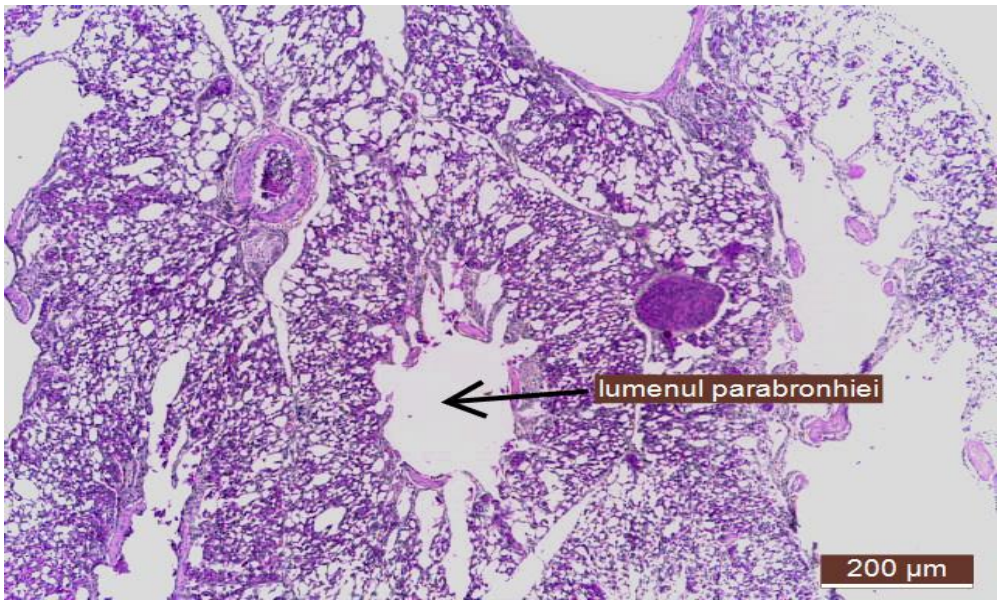


**Fig. 6.27 Pulmon de rață. Parabronhie. Col HEA x100**

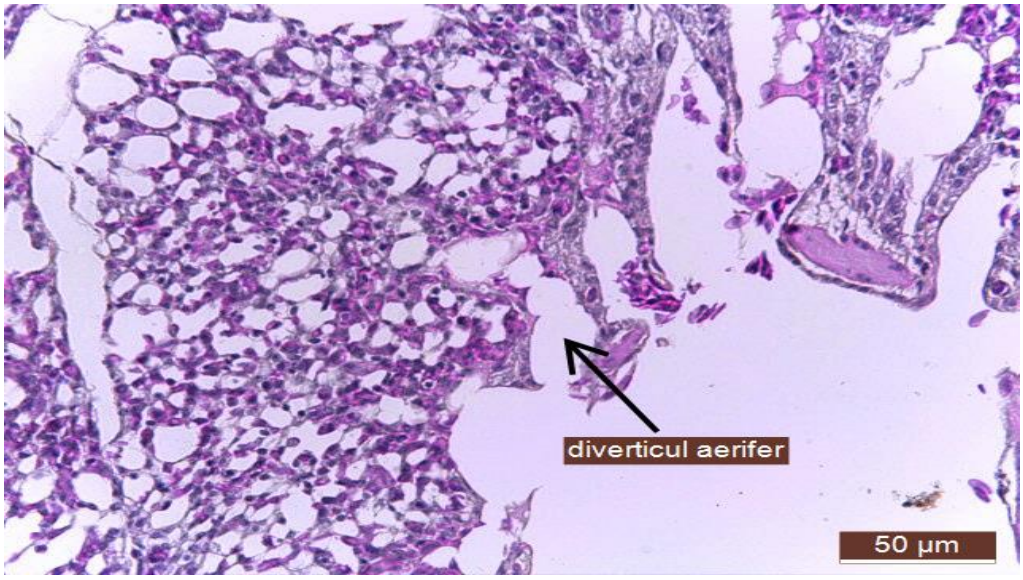


**Fig.6. 28 Pulmon de rață. Parabronhie. Col HE x400.**

***Pulmonii la păsări conţin fibre musculare netede, la nivelul bronhiilor primare şi în segmentele iniţiale ale bronhiilor secundare cu dispoziţie circulară, oblică şi longitudinală.*** În poziţia distală a bronhiilor secundare fibrele musculare se organizează în reţea îngustă cu benzi spiralate, care se îngroaşă la originea parabronhiilor. Fibrele musculare netede formează "scheletul" deschiderii atriale în

interiorul parabronhiilor şi pot reduce lumenul parabronhiilor sau îl pot închide complet când sunt activate de acetilcolină sau fibre vagale eferente. ***Asemănător plăcilor Peyer şi in bronhii apar aglomerări limfoide acoperite de epiteliu pseudostratificat ciliat, nemodificat[3.14] (fig. 6.29).***

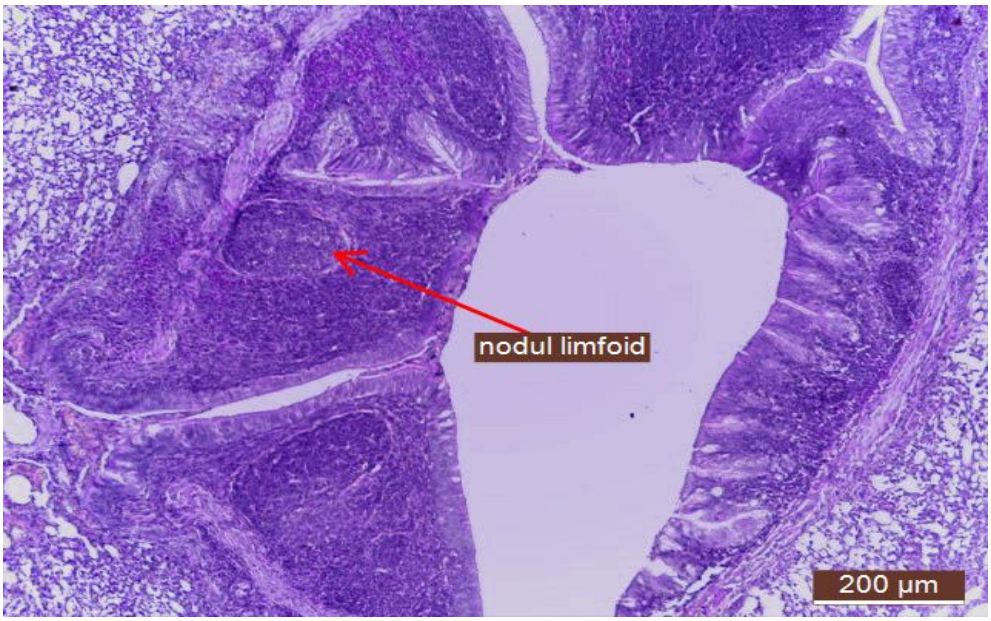



**Fig. 6.29 Pulmon de găină. Aglomerare limfoepitelială şi noduli limfoizi într-o bronhie secundară. Col. Giemsa x100.**

Fibrele musculare netede din jurul originii bronhiilor secundare medioventrale pot strictura aceste bronhii, când concentraţia intrapulmonară de $CO_2$ este scăzută. Modificările concentraţiei de $CO_2$ nu induc contracţia muşchilor parabronhici.

***Reţeaua de capilare aeriene este perpendiculară pe reţeaua de capilare sanguine şi schimbul de gaze este foarte eficient. Gazul"curge" în unghi drept prin parabronhii faţă de direcţia de curgere a sângelui prin capilare ceea ce determină un schimb mai eficient decât la mamifere.***

**BIBLIOGRAFIE**

1.**Aughey E, Frye F-2001**. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates.* Iowa State University Press, Ames

***2*.Blaivas AJ -2012**. *Anatomy and function of the respiratory system, Penn State Hershey Medical Center, USA.*

**3**.**Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brasil

**4.Banks WJ, -1993**. *Applied Veterinary Histology.* 3-rd ed.,Mosby Year Book, St Louis,

**5**.**Caceci T,** 2015, ***Doctor C's On Line Histology*, Electronic textbooks,** http://www.doctorc.net/

**6. Cotea C. –2014**. *Histologie specială.* Ed. Tehnopress, Iaşi.

**7.Eroschenko VP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ tenth edition. Lippincott, Williams and Wilkins, USA
**8**.**Junqueira L, Carneiro J, 2008**, *Basic Histology*. 11th edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil
***9***.**Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk
**10**.**Kuchnel W, 2003** *Color Atlas of Cytology and Microscopic Anatomy*. Thieme Stuttgart –New York
**11.Ross MH, Wojciech P-2016**. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 7th edition, Ed. Wolters Kluver USA
**12.Nanci A,- 2013**. *Ten Cate's Oral Histology*, 8th ed., Elsevier, St Louis, USA
13.**Solcan Carmen, Paul I., Cotea C**. - *Glanda paranazală sau de sodiu la puii de găină* Lucr. Șt.U.A.M.V. Iași, Medicină Veterinară, 1998, 41, 139-140.
**14**.**Solcan Carmen, Paul I., Cotea C. -** *Dinamica țesutului limfoid asociat mucoaselor respiratorii la puii de găină.* Lucr. Șt.U.A.M.V. Iași, Medicină Veterinară, 1999, 42, 36-39
**15**. **Solcan Carmen- 2011**. *Histologie*, Ed. Performantica, Iași
**16**. **Stevens A, Lowe JS- 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier
***17.Ward JPT, Ward J, Leach RM, 2010****. The respiratory system at a glance. Wiley-Blackwell, USA*
**18.** ***Wright, JR, 2004,*** *Host Defense Functions of Pulmonary Surfactant. Biology of the Neonate.* ***85****(4): 326–32.*
**19. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.
20. https://www.studyblue.com/notes/note/n/histology-of-respiratory-system/deck/16004695
21.http://www.doctorc.net/Labs/Lab25/lab25.htm
22.https://www.studyblue.com/notes/note/n/a-p-chs-16-17-week-14/deck/6527518
23.http://ctrgenpath.net/static/atlas/mousehistology/Windows/respiratory/nasopharynx10.html
24. http://www.histology-world.com/photoalbum/displayimage.php?album=53&pid=1123
25.https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/22-1-organs-and-structures-of-the-respiratory-system/
26. http://histology.med.yale.edu/respiratory_system/respiratory_system_reading.php
27.https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/22-1-organs-and-structures-of-the-respiratory-system/
28. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2319_Fig_23.19.jpg
29 https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2319_Fig_23.19.jpg
30. http://vacances-mediterranee.info/alveolar-sac-and-many-alveoli-the-alveolar-walls-are-composed-of.html
31. https://www.ouhsc.edu/histology/Text%20Sections/Resp.html
32.https://ro.pinterest.com/pin/559220478706437298/

## 7. SISTEMUL URINAR

Sistemul urinar este format din ***doi rinichi, două uretere care se deschid în vezica urinară și uretră.***

Rinichii sunt organe cu formă de bob de fasole, localizați retroperitoneal, cu hilul orientat medial, în loja renală. În partea anterioară a fiecărui rinichi se află suprarenala, atașată prin țesut conjunctiv infiltrat cu adipocite. Marginea concavă, medială a rinichiului prezintă ***hilul care conține trei structuri: artera renală, vena renală și bazinetul în formă de pâlnie. În jurul acestor structuri se află țesut conjunctiv lax infiltrat cu adipocite, formând o zonă numită sinus renal*** (fig. 7.1).

Fiecare rinichi este acoperit de o capsulă de țesut conjunctiv dens, înconjurată de un strat gros de țesut adipos, cu rol protector. ***La mamiferele inferioare rinichiul este format dintr-un singur lob, constituit dintr-o piramidă Malpighi*** (care are formă de con). În secțiune sagitală prin rinichi se observă zona externă corticală colorată închis și zona internă sau medulara mai deschisă, care conține un număr variabil de piramide renale Malpighi (în funcție de specie) de formă conică[1,9].

+

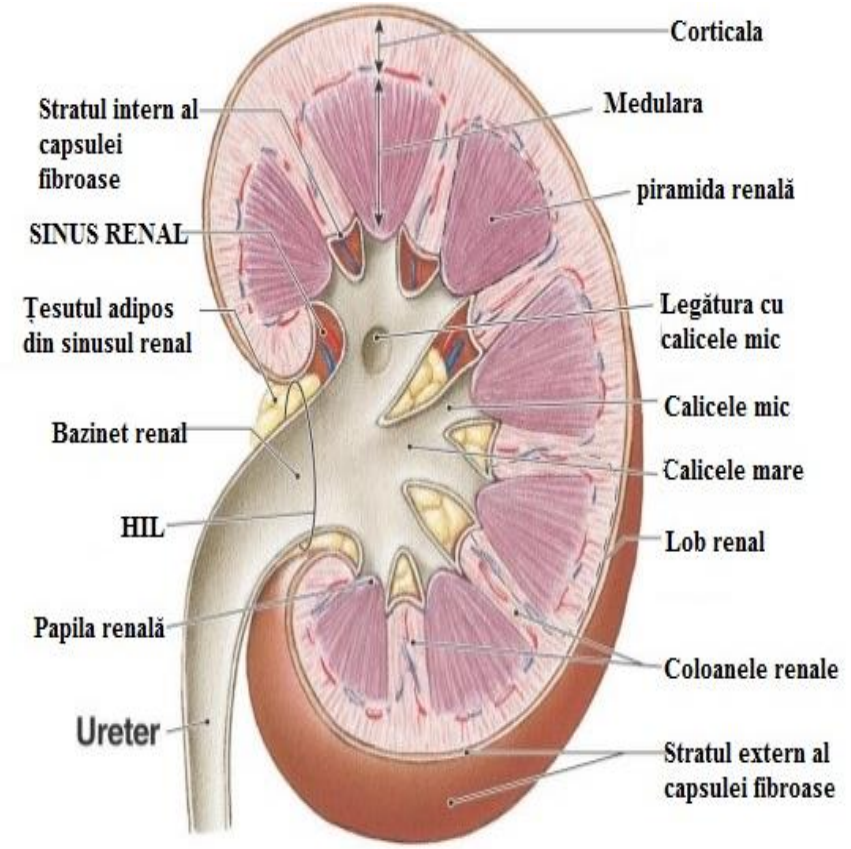



**Fig. 7.1 Planul general de organizare a rinichiului[16].**

***Baza fiecărei piramide se află către cortex și formează limita cortico-medular***ă. Vârful rotund al fiecărei piramide se extinde către bazinet, pentru a forma papila renală. ***O porțiune a cortexului se extinde pe fiecare zonă între două piramide renale și formează coloanele renale (Bertain).*** Fiecare papilă renală este înconjurată de calicele mic (*calix minor*) cu formă de pâlnie, care colectează urina de la papilă[7,9]. ***Calicele mici se unesc în sinusul renal penru a forma calicele renale mari (calix major) și se continuă cu bazinetul***. Acesta, redus ca diametru, părăsește fiecare rinichi prin hil, pentru a deveni ureter muscular și se îndreaptă către vezica urinară.

***Unitatea funcțională a fiecărui rinichi este nefronul***. Acesta *împreună cu tubii colectori formează și eliberează filtratul urinar.* Se ***cunosc două tipuri de nefroni: corticali (majoritatea) localizați în cortexul renal și juxtaglomerulari (1/7), situați la joncțiunea cortico-medulară a rinichiului*** (fig. 7.2). Deși toți nefronii participă la formarea urinei, cei juxtoglomerulari produc mediu hipertonic în interstițiul medularei care determină concentrarea urinei (hipertonică)[2,4].

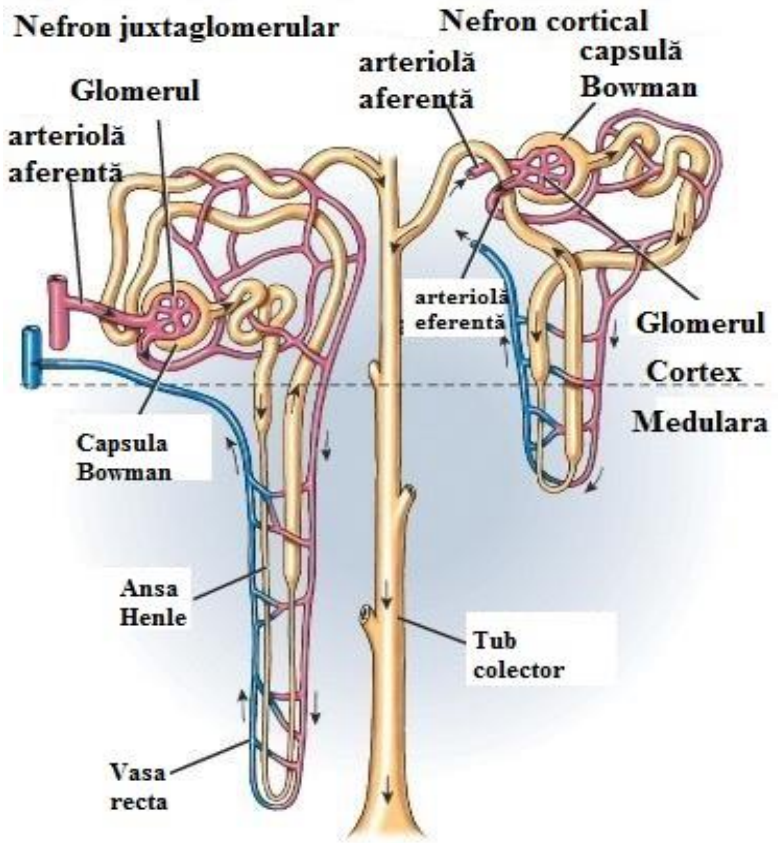



**Fig. 7.2 Tipuri de nefroni[17].**

***Tubii colectori nu fac parte din nefron***. Un număr variabil de ***tubi colectori se unesc pentru a forma canale colectoare largi***. Cele formate inițial sunt mai mici și căptușite cu un epiteliu cubic simplu. In medulara profundă epiteliul acestora devine prismatic. ***Canalele papilare se deschid în aria cribrosa***[4,5].

Cortexul renal prezintă numeroase *raze medulare, prelungiri paralele, tubulare numite piramidele Ferrein, care se extind vertical de la baza piramidelor în cortex (fig. 7.3; 7.4).*

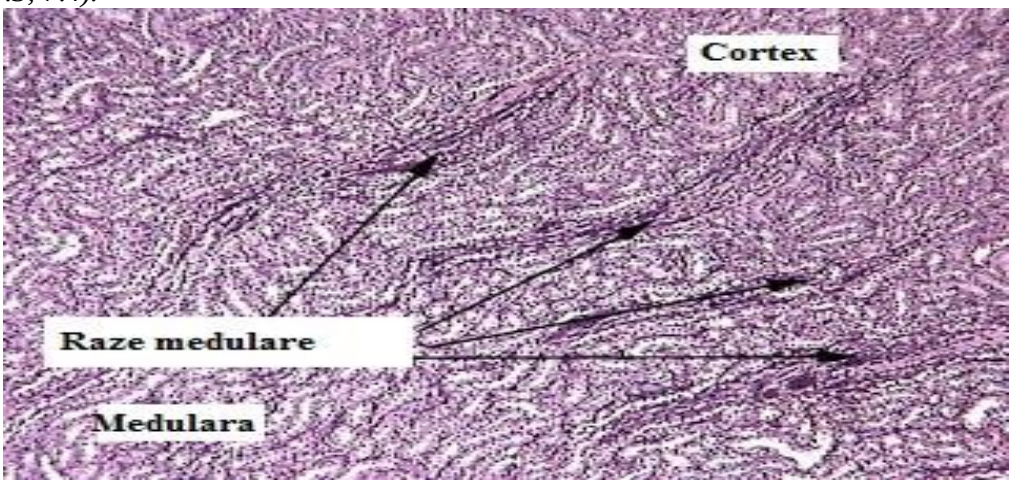



**Fig. 7.3a. Vassa recta**

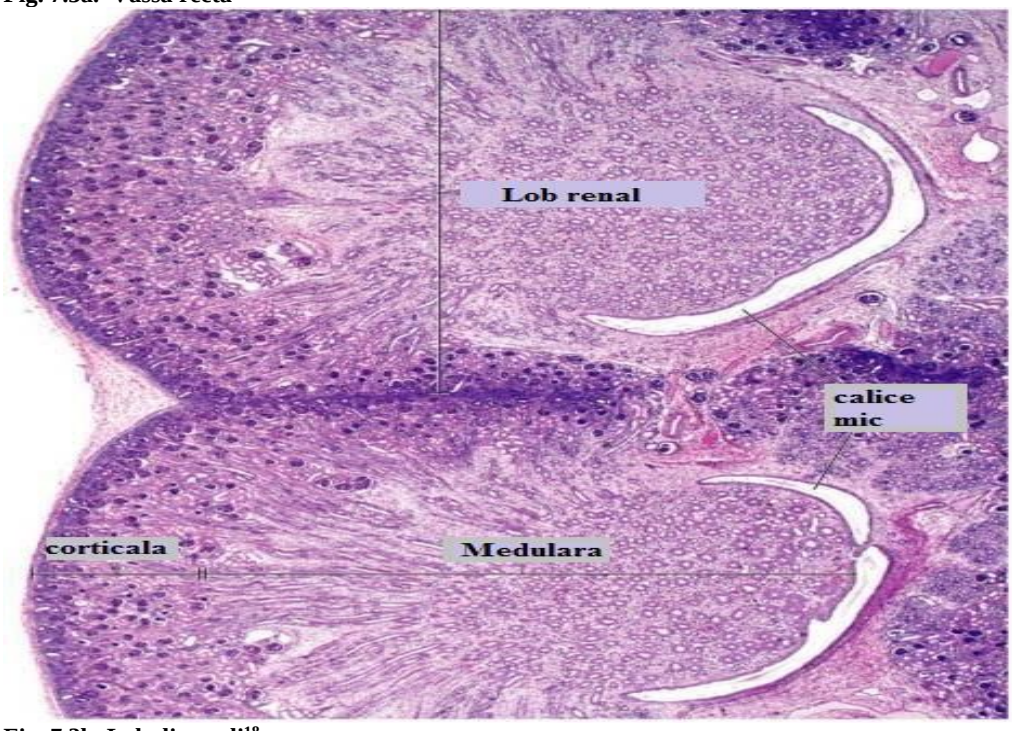



**Fig. 7.3b. Lobuli renali[18].**

***Acestea sunt formate în primul rând din canale colectoare, vase sanguine, porțiunile drepte (ansele Henle) ale unui număr de nefroni care penetrează cortexul de la baza piramidei Malpighi***.

***La nefronii juxtaglomerulari ansele Henle sunt foarte lungi, coboară în medulară apoi acced în cortex***. Zona corticală este formată din lobuli renali. ***Un lobul este format dintr-o piramidă Ferrein şi labirintele adiacente. Zona dintre două piramide Ferrein se numeşte labirint, în care se află corpusculi Malpighi şi tubii uriniferi. Piramidele Ferrein sunt formate din anse Henle şi tubi colectori. Lobul renal este format dintr-o piramidă Malpighi şi zona corticală suprapusă, corespunzătoare[4,5,6] (fig. 7.4).***

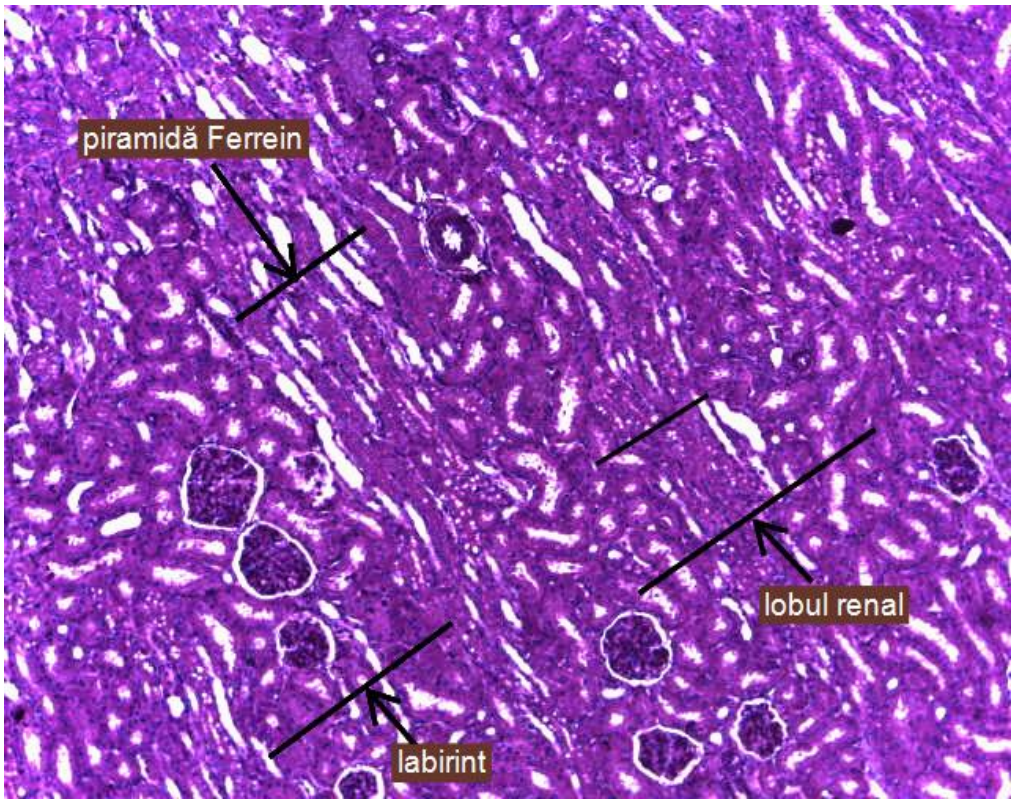



**Fig. 7.4 Lobuli renali. Rinichi de capră. Col HEAx100.**

***Arteriolele eferente părăsesc corpusculul renal și formează o rețea peritubulară capsulară complexă în jurul tubilor din cortex și capilare lungi și drepte sau vasa recta în medulară. Aceste anse vasculare se întorc în regiunea cortico-medulară. Vasa recta formează anse care sunt paralele cu ansele Henle***. Interstițiul este drenat prin vene interlobulare sau continuă către venele arcuate[6,8].

### 7.1 Corpusculul Malpighi

***Nefronul*** este unitatea morfofuncţională a rinichiului, fiind format din: ***corpuscul Malpighi, tubul contort proximal, ansa Henle porțiunea descendentă și ascendentă și tubul contort distal. Tubii colectori și ductele papilare nu aparțin nefronilor*** (fig. 7.5).

***Corpusculul Malpighi***, are diametrul de 200 μm, prezintă ***un pol vascular şi unul urinar. Prin polul vascular pătrunde arteriola aferentă şi iese arteriola eferentă, iar polul urinar este regiunea care se continuă cu tubul contort proximal***. Arteriola aferentă se divide in 2-5 ramuri arteriolare care la rândul lor se ramifică în capilare de tip fenestrat, care structurează glomerulul[6,7].

***Corpusculul Malpighi este format din capsulă cu peretele epitelial, dublu, numită capsula Bowmann şi glomerul. Capsula Bowmann conține un strat intern sau visceral și unul extern sau parietal.*** Stratul intern acoperă fiecare capilar glomerular. Epiteliul parietal, pavimentos simplu, delimitează corpusculul renal și formează foița parietală a capsulei Bowmann și se continuă cu epiteliul tubului contort proximal (prismatic cu margine în perie). ***Spaţiul dintre epiteliul parietal şi visceral se numeşte spațiu Bowmann (spațiul capsular) şi se continuă cu lumenul tubului renal[4,6,7] (fig. 7.6).***

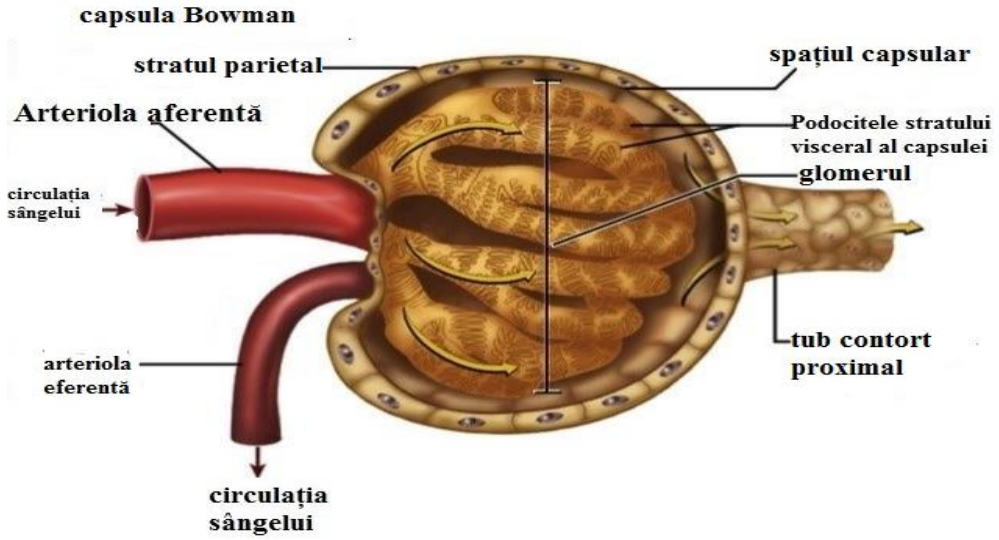



**Fig. 7.5 Corpusculul Malpighi[19].**

***Glomerulul*** este reprezentat de o ***rețea globulară de capilare fenestrate*** anastomozate, acoperite de un strat de celule epiteliale, numite podocite, reprezentând epiteliul visceral al capsulei Bowmann (fig. 7.7). ***Celulele endoteliale ale acestor capilare fenestrate sunt separate prin spații lacunare intercelulare, numite fenestrații, neacoperite de diafragme. La pereții capilarelor glomerulare fenestrate, în afara podocitelor aderă și celulele mezangiale[8],12***.

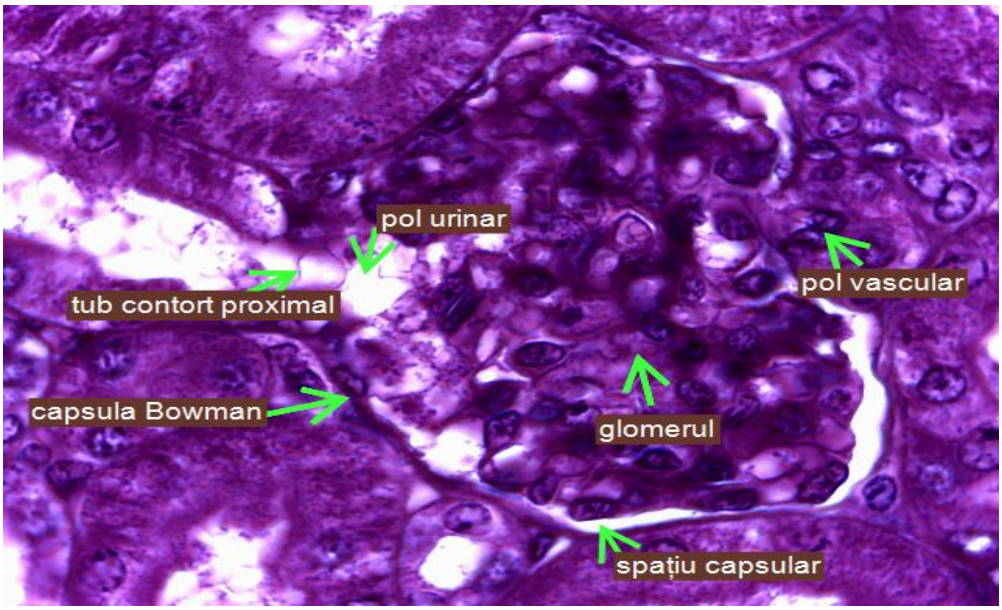



**Fig. 7.6 Corpusculul Malpighi. Rinichi de porc. Col. HE x900**

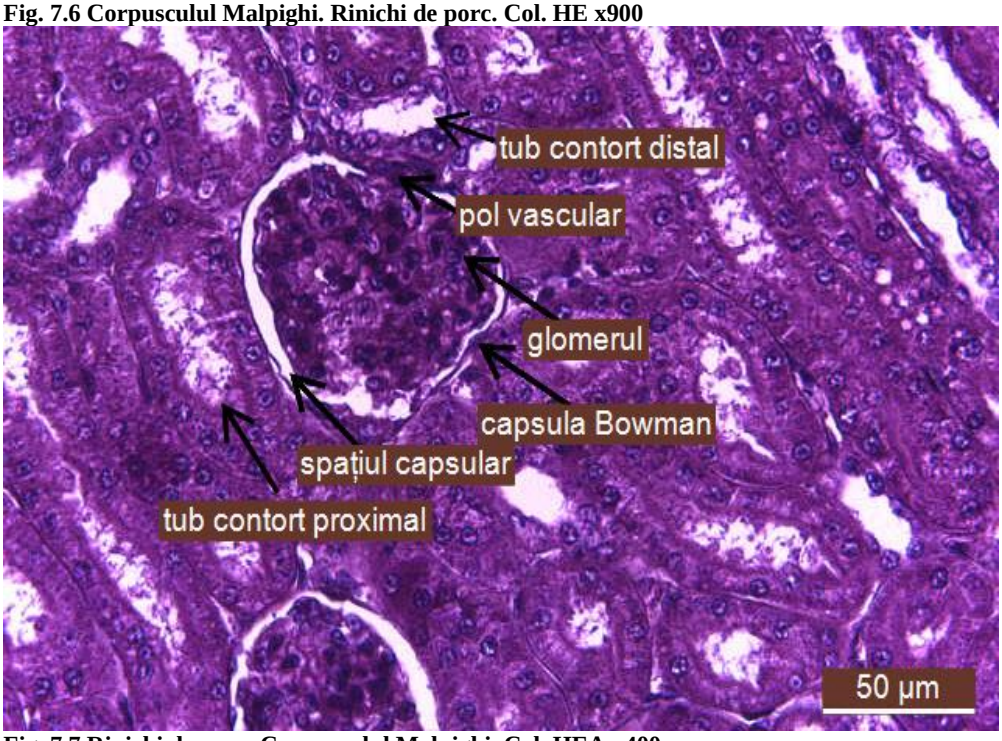



**Fig. 7.7 Rinichi de porc. Corpusculul Malpighi. Col. HEA x400**

Epiteliul visceral, inițial pavimentos simplu, suferă o serie de transformări în timpul dezvoltării embrionare. Din aceste celule se desprind mai multe prelungiri sau

***procese primare***, care la rândul lor se ramifică în procese secundare numite pediculi sau ***procese podocitare***, care înconjoară capilarele glomerulare (fig. 7.8). ***Procesele secundare se leagă de membrana bazală glomerulară, lasând spații între ele (de 25nm), numite fante de filtrare[8]. Acestea din urmă și procesele secundare sunt unite prin intermediul unor diafragme (cu grosimea de aproximativ 6 nm***). Corpul podocitelor și procesele primare nu vin în contact direct cu capilarele. Citoplasma podocitelor este bogată în microfilamente de actină, implicate în motilitatea celulară[8,15] (fig. 7.9).

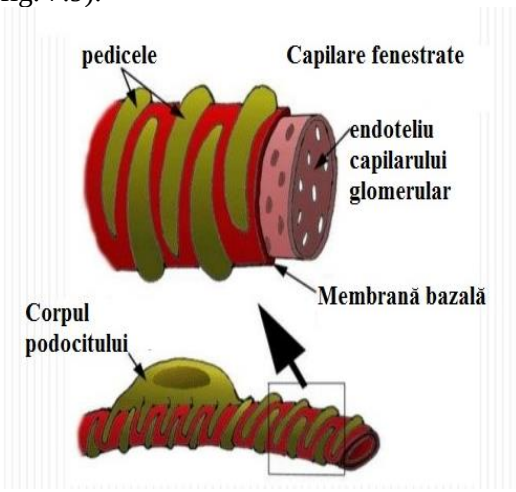
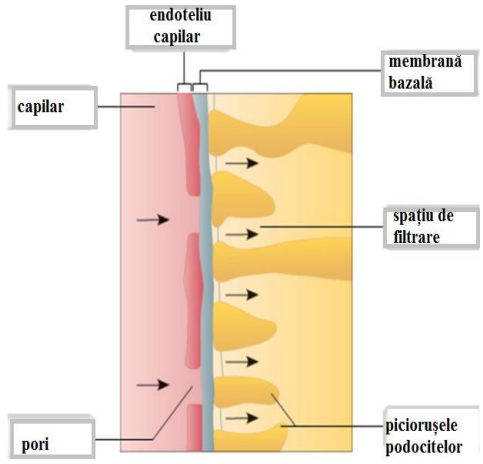



**Fig. 7.8 Capilare fenestrate[20]**




**Membrana de filtrare[21]**

***Între zonele fenestrate ale endoteliului glomerular și podocite se află o membrană bazală foarte subțire (de 0,1µm). Aceasta este implicată în procesele de filtrare și constituie bariera hemato-urinară, care separă spațiile cu filtrat urinar de sângele capilar (fig.7.10).***

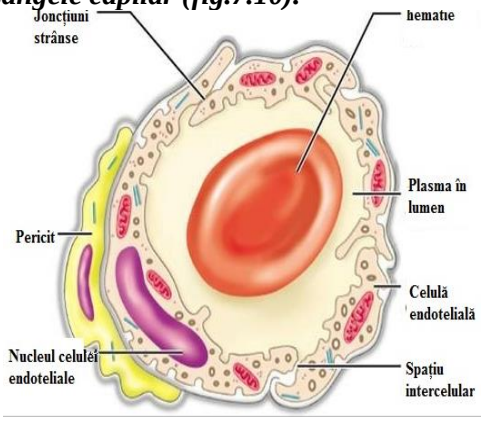



**Fig.7.9.Capilar fenestrat sub incidență transversală[22]**

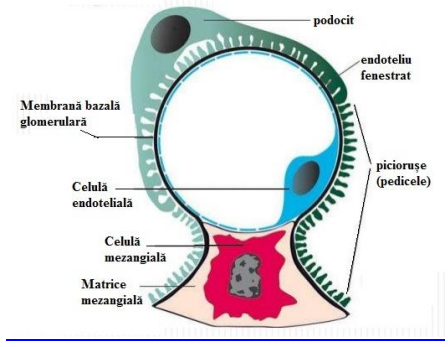



**Fig. 7.10 Capilar fenestrat asociat cu matrice și celulă mezangială[23]**

### 7.1.1 Mecanismul filtrării glomerulare

Membrana bazală glomerulară este formată prin ***fuziunea a două membrane bazale- capilară și podocitară. La microscopul electronic au fost distinse trei zone: una centrală numită lamina densa și de-o parte și de alta a acesteia două periferice electrono- transparente (lamina rara).*** In cele două lamine transparente a fost identificată fibronectina, cu rol în ancorarea celulelor. ***Lamina densa conține fibre de colagen tip IV și laminină într-o matrice de proteoglicani heparin-sulfat, încărcată negativ, care are rolul de a restricționa trecerea moleculelor cationice***[8,15](fig. 7.11).

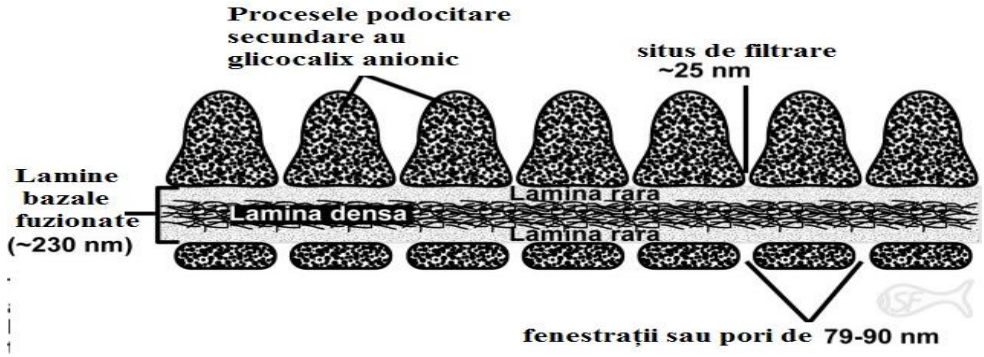

Procesele podocitare secundare au glicocalix anionic
situs de filtrare ~25 nm
Lamine bazale fuzionate (~230 nm)
Lamina densa
Lamina rara
Lamina rara
fenestrații sau pori de 79-90 nm

**Fig. 7.11 Membrana de filtrare**[24].

***Membrana bazală glomerulară are rol de filtru macromolecular selectiv prin lamina densa care acționează ca o barieră fizică și prin lamina rara care prezintă situsuri anionice, cu rol de barieră chimică***. Astfel, particulele cu diametru mai mare de 10nm traversează foarte greu aceste bariere, la fel proteinele cu sarcini negative și masă moleculară mai mare decât albumina (69kDa) ajung rar în spațiile urinare[8,14,15].

***Glomerulii renali sunt formați din capilare arteriale, la nivelul cărora presiunea hidrostatică este de 45mmHg. Filtrarea se realizează datorită unei diferențe de gradient dintre presiunea hidrostatică a sângelui (45mmHg), presiunea osmotică a plasmei (20mmHg) și presiunea hidrostatică a lichidelor din capsula Bowmann (10mmHg). Valoarea acestui gradient la nivelul capilarului glomerular aferent (presiunea netă de filtrare) este de 15mmHg***. Filtratul glomerular rezultat are o compoziție chimică similară cu a plasmei, excepție fac macromoleculele care nu pot travesa membrana glomerulară filtrantă. Albumina plasmatică poate fi prezentă în cantități mici[8,15].

***Celulele mezangiale apar alături de podocitele și înconjoară capilarele. Sunt celule specializate în sintetiza matricei extracelulare, cu rol de suport pentru capilarele glomerulare***. Sângele este filtrat iar macromoleculele proteice numeroase sunt prinse, atașate de lamina bazală a glomerulului. ***Celulele mezangiale funcționează ca macrofage în regiunile intraglomerulare și fagocitează materialele care se acumulează în urma filtrării prevenind colmatarea.*** Aceste celule au o activitate contractilă și pot regla circulația sângelui în glomerul ca rezultat al prezenței

receptorilor pentru substanțe vasoactive. Unele celule mezangiale sunt de asemenea localizate în afara corpusculului renal în regiunea polului vascular, fiind numite și extraglomerulare, care formează o parte a aparatului juxtaglomerular[8,11,15].

### 7.2 Tubul contort proximal

Epiteliul parietal al capsulei Bowmann se continuă direct cu epiteliul tubului contort proximal. Aceste celule se mai numesc și ***nefrocite***. Tubul contort proximal este mult mai lung decât cel distal și este căptușit de epiteliu prismatic cu margine în perie (fig.7.12; 7.13). La microscopul electronic ***marginea în perie este formată din microvili cu o lungime de 1μm, care măresc suprafața de absorbție de 20 de*** ori. La MO aceasta apare densă, PAS pozitivă, acoperită de glicocalix, care protejează fizic şi chimic microvilii. Nefrocitele au citoplasma acidofilă, datorită unui număr mare de mitocondrii alungite (fig.7.12). ***Citoplasma apicală a nefrocitelor conține numeroase canalicule, care ajung la baza microvililor*** și au rolul de a mări semnificativ capacitatea de absorbție macromoleculară. De asemenea se pot observa numeroase vezicule de pinocitoză (în care se află proteine cu o greutate sub 70kDa) care au traversat membrana bazală glomerulară. Veziculele de pinocitoză fuzionează cu lizozomii. Macromoleculele sunt degradate de enzimele lizozomale iar monomerii formați reintră în circulația sanguină[4,6].

***Polul bazal al nefrocitelor prezintă numeroase invaginații iar zonele laterale formează interdigitații cu celulele adiacente***. Printre aceste invaginații se găsesc mitocondrii lungi. În membranele bazo-laterale este localizată și pompa de sodiu ($Na^+/K^+$ ATP-aza) care realizează transportul activ al ionilor de sodiu în spațiul extracelular. Aceste particularități structurale și prezența mitocondriilor lungi în nefrocite sunt asociate cu transportul activ (cu consum de ATP) al $Na^+$ prin pompa $Na^+/K^+$ ATP-ază, a moleculelor și electroliților din filtratul urinar prin membrana celulară, în interstițiu[1,3,4].

***Funcția tubului contort proximal***

Aproximativ 75% -85% din filtratul glomerular este reabsorbit la nivelul tubului contort proximal. Filtratul format la nivelul corpusculului renal ajunge în tubul contort proximal unde încep procesele de absorbție și excreție. ***Nefrocitele absorb molecule de glucoză, aminoacizi (100% din glucoză şi aminoacizi), 85% din clorura de sodiu și apă 75-85% ionii fosfat, calciu, sodiu, clor. Absorbția glucozei, aminoacizilor și a ionilor de sodiu se realizează activ prin pompa ATP-aza $Na^+/K^+$ din lumenul tubulilor în nefrocite şi de aici trec în capilarele peritubulare[4,7].***

***Apa este absorbită printr-un proces de difuziune pasivă, datorită gradientului osmotic. Tubul contort proximal secretă creatinina, hidrogen, acidul para-aminohipuric***, amoniu, coloranți și medicamente în filtratul glomerular, proces activ numit secreție tubulară. Produșii de metabolism, deșeurile, ureea și acidul uric rămân în tubul contort proximal și sunt eliminați din corp prin urină[1,3].

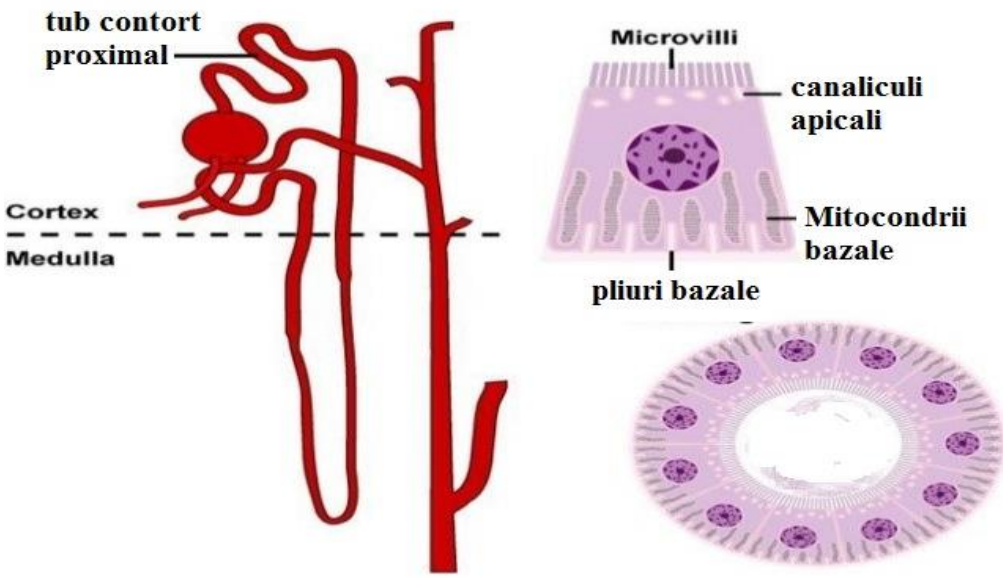



**Fig. 7.12 Nefronul[25].**

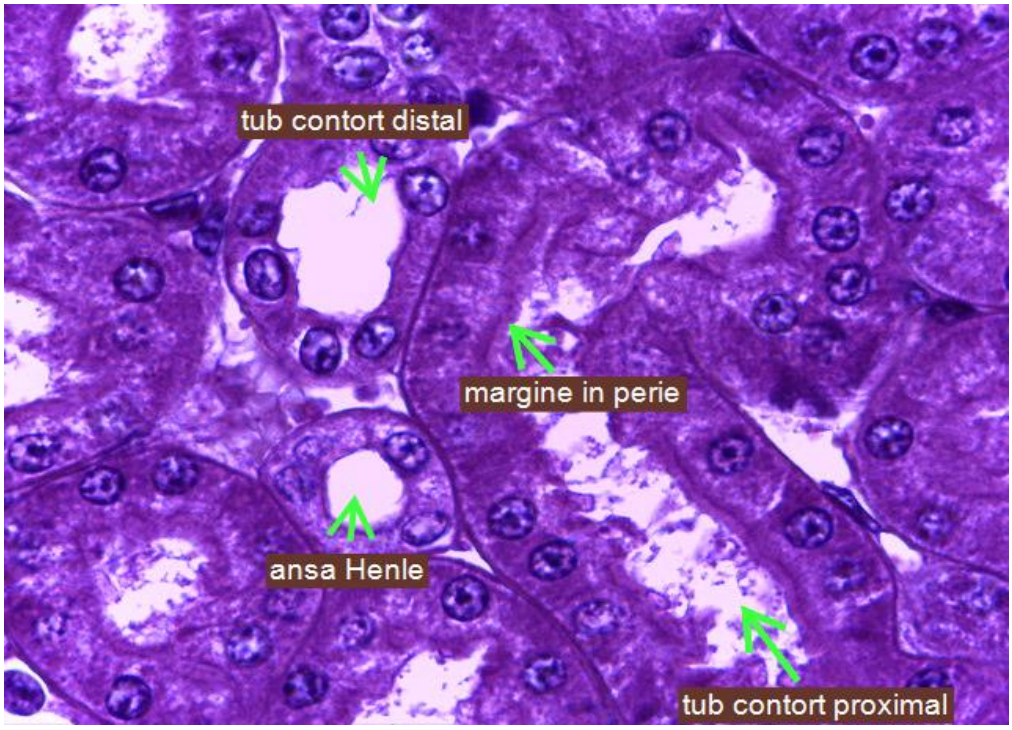



**Fig. 7.13 Tubul contort proximal. Rinichi de porc. Col HEA x900**

### 7.3 Ansa Henle

*Este formată din partea descendentă, un segment gros, unul subțire (cu diametrul de 12µm) şi ascendentă cu un segment subțire şi altul gros (fig.7.14). Segmentele groase (cu diametrul de 60µm) ale ansei Henle au o structură asemănătoare tubului* contort distal (fiind căptușite de un epiteliu cubic simplu). Îngustarea tubilor se face brusc, tubii subțiri fiind căptușiți de un epiteliu pavimentos simplu. ***Ansele Henle ale nefronilor juxtaglomerulari sunt lungi și coboară în profunzimea medularei***[4,5].

***Ansele Henle din structura nefronilor juxtaglomerulari produc urină hipertonică, prin crearea unui gradient osmotic în interstițiu de la corticală la vârful papilei renale.*** Se creează astfel un micromediu care facilitează reținerea apei în organism. Astfel, ramura descendentă permite difuzia liberă a apei dar este complet impermeabilă pentru NaCl, în timp ce ramura ascendentă este permeabilă pentru NaCl dar nu şi pentru apă. La nivelul segmentului ascendent se realizează transportul activ al clorurii de sodiu, din lumenul tubular în interstițiul renal, ceea ce determină creșterea hipertoniei interstițiale și apariția gradientului osmotic mare. Acesta este necesar pentru recuperarea apei din filtrat în interstițiu. Hipertonicitatea (presiunea osmotică mare) lichidului extracelular atrage apa din filtratul glomerular care circulă prin acești tubi și de aici va trece în vasa recta participând astfel la menținerea gradientului de concentrație osmotică în medulară. Aceste anse capilare (vasa recta) sunt permeabile pentru apă și o preiau din interstițiul medularei pentru a o returna în circulația sistemică. ***Osmolaritatea interstițială în zona apicală a piramidelor Malpighi este de 4 ori mai mare decât cea plasmatică***[7,8,15] (fig. 7.15).

***Tubii contorți distali*** sunt scurți mai puțin încolăciți. Sunt mai rar observați în cortex; apar în vecinătatea corpusculilor renali. Comparativ cu tubii cortorți proximali, cei distali ***nu prezintă margine în perie***. Celulele sunt mai joase și mai multe, cu nuclei proeminenți, situaţi către suprafaţa luminală (fig.7.16). Membrana bazolaterală a tubilor contorți distali prezintă o creștere a interdigitațiilor și a mitocondriilor alungite în interiorul acestora[5,6].

***Funcția principală a tubilor contorți distali este de absorbție activă a sodiului și de excreție a potasiului și hidrogenului. Absorbția sodiului în tubul contort distal este controlată de hormonul aldosteron, secretat de corticosuprarenală***. În prezența aldosteronului se produce resorbţia ionilor de sodiu din lichidul tubular care este cuplată direct cu excreţia de $H^+$, $K^+$, un ion de $H^+$ sau $K^+$ fiind secretat pentru fiecare ion de $Na^+$ reabsorbit. ***Ionii de $Na^+$ din filtrat sunt transportați prin membrană în interstițiu și apoi absorbiți prin capilarele peritubulare și returnați în circulația sistemic***ă (fig. 7.17). Prin acest mecanism se reduce pierderea sodiului în urină. Această funcție a tubilor contorți distali este vitală pentru menținerea echilibrului acido-bazic a fluidului din corp și sânge[1,4,7].

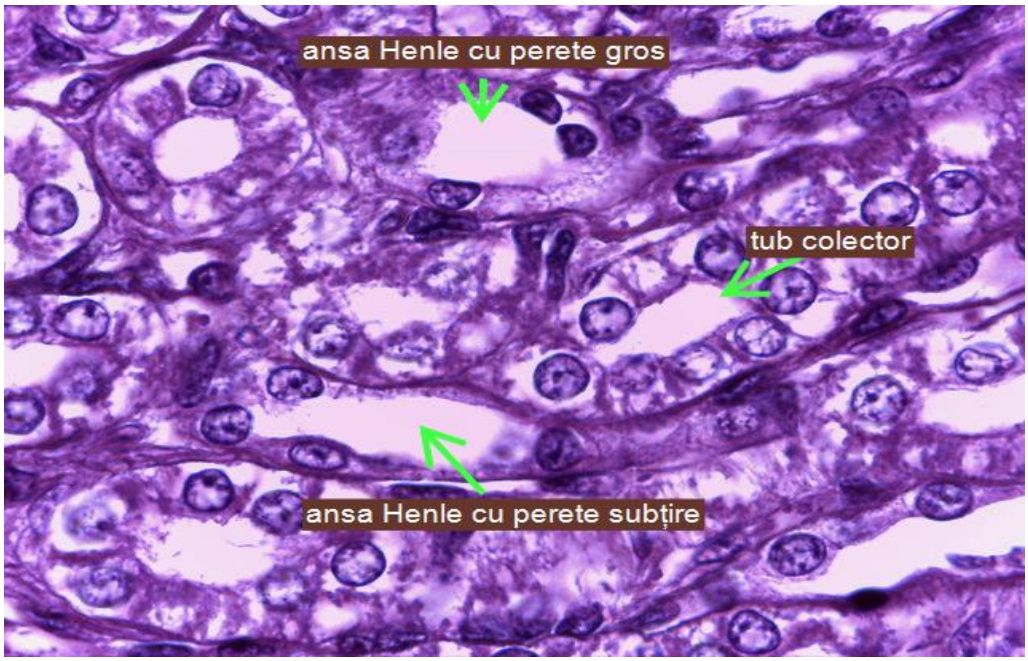



**Fig. 7.14 Epiteliul tubilor uriniferi. Rinichi de porc. Zona medulară. Col HEA x900**

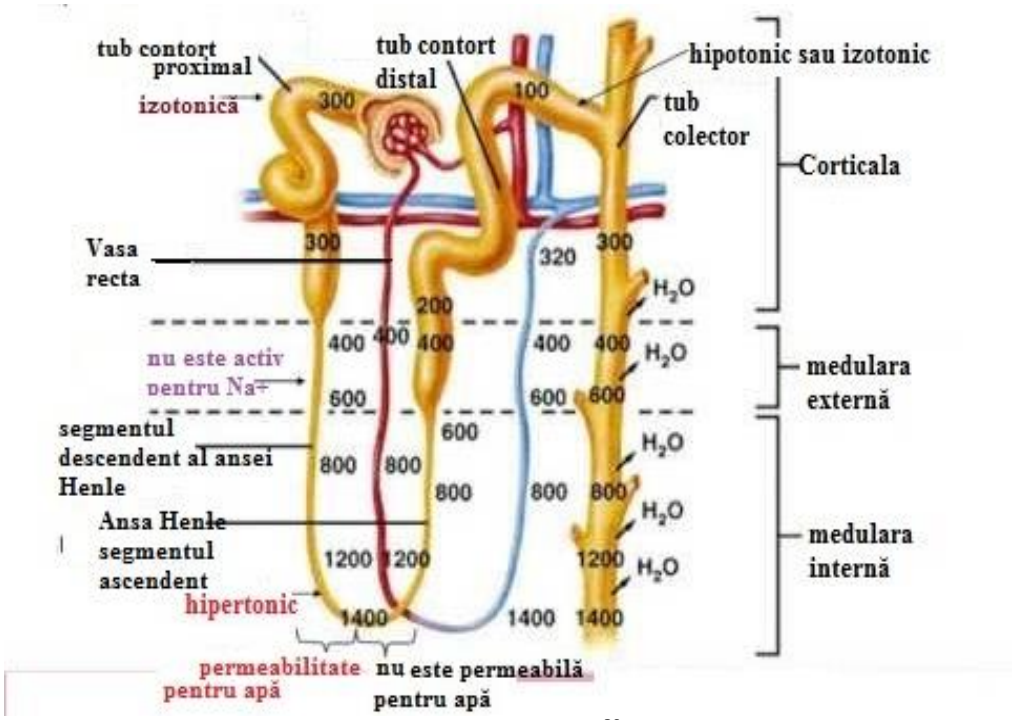



**Fig. 7.15 Omolaritatea în diverse segmente ale nefronului[26].**

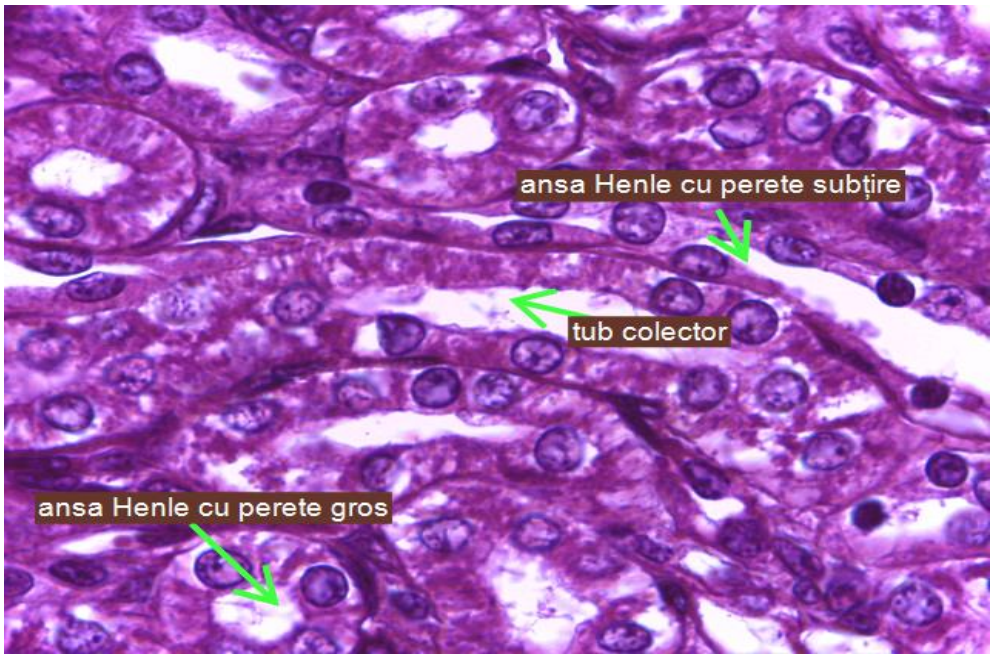



**Fig. 7.16 Rinichi de porc, zona medulară. Col HEA x900**

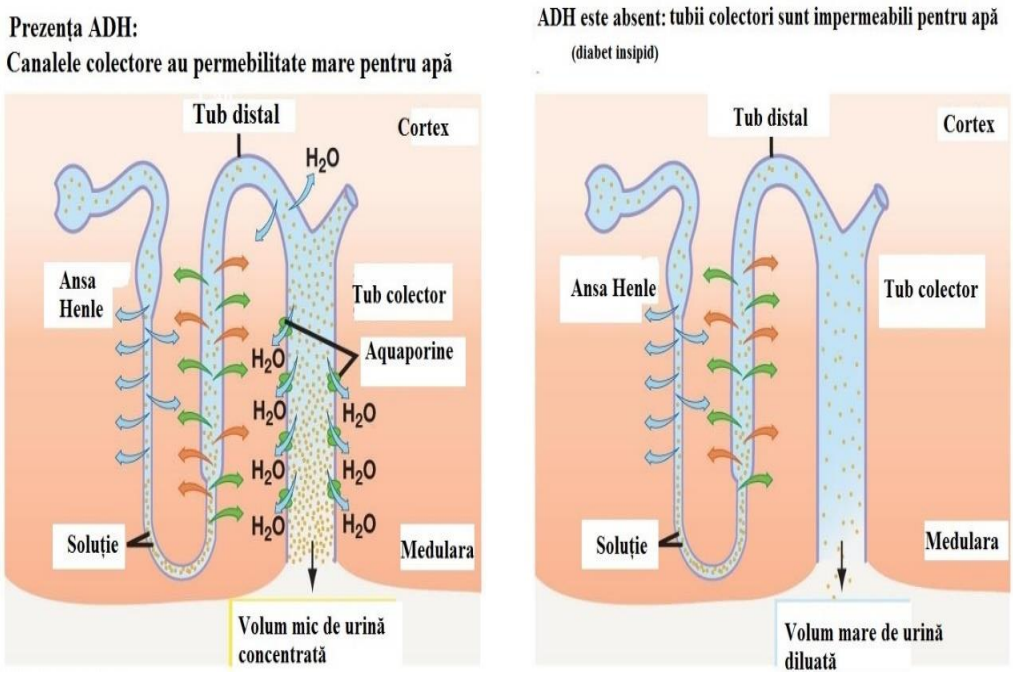



**Fig. 7.17 Fucția de filtrare și formare a urinei a nefronilor[27].**

### 7.4 Aparatul juxtaglomerular

***Zona anterioară a tubului contort distal vine în contact cu arteriola aferentă, la nivelul polului vascular al glomerulului. Ambele structuri suferă modificări la zona de contact***. Comparativ cu celelalte celule ale tubului contort distal, ***celulele de la zona de contact sunt înalte, cu nuclei proeminenţi, situaţi către suprafaţa luminală***. În câmpul microscopic această zonă apare mai intens colorată datorită nucleilor și se numește ***macula densa***. Activitatea pompei Na-K-ATP-ază este absentă. Membrana bazală în această zonă este foarte subţire***. Celulele maculei densa sunt sensibile la concentraţia ionilor de $Na^+$ din lichidul tubular***[7,15.]

***Arteriola aferentă în zona de contact cu tubul contort distal*** al aceluiaşi nefron suferă modificări. ***Dispare intima, celulele musculare se modifică, devin secretoare și se numesc juxtaglomerulare***. La microscopul electronic acestea prezintă organite citoplasmatice dezvoltate caracteristice celulelor specializate pentru sinteza proteică (RER, complexul Golgi) și granule de secreție. Produsul de secreție este ***renina***, enzimă catalitică[1,4,7].

Între arteriola aferentă, tubul contort distal şi capsula Bowmann se află ***celulele mezangiale extraglomerulare*** sau celulele granulare. Acestea formează o masă conică, a cărui vârf se continuă cu mezangiul glomerular. (fig. 7.18; 7.19). Celulele granulare sunt aplatizate cu prelungiri citoplasmatice fine şi lungi[4,7].

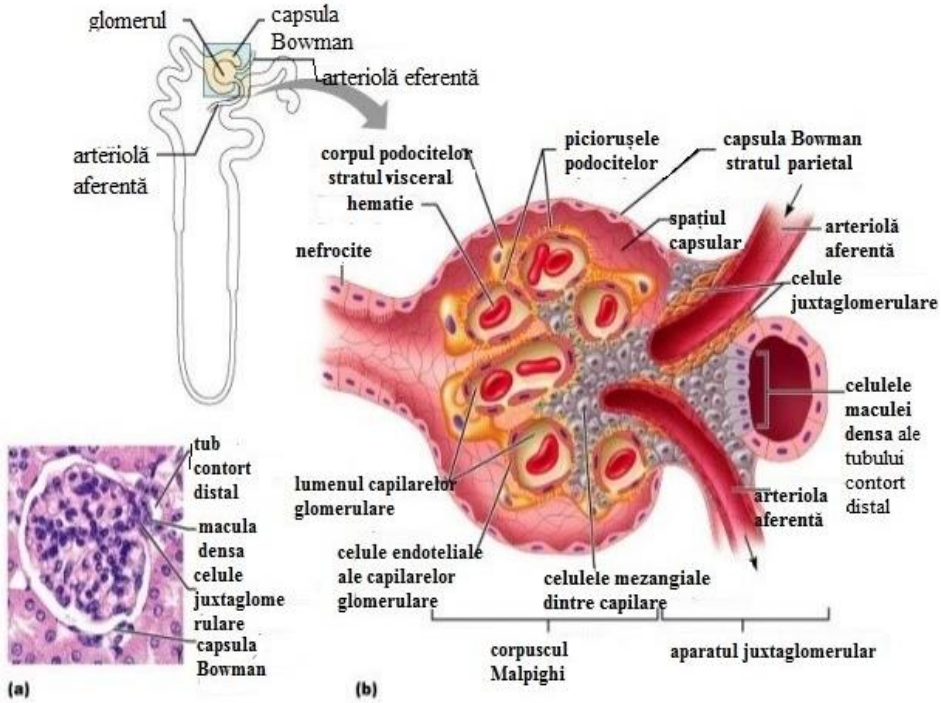



**Fig. 7.18 Aparatul juxtaglomerular[28].**

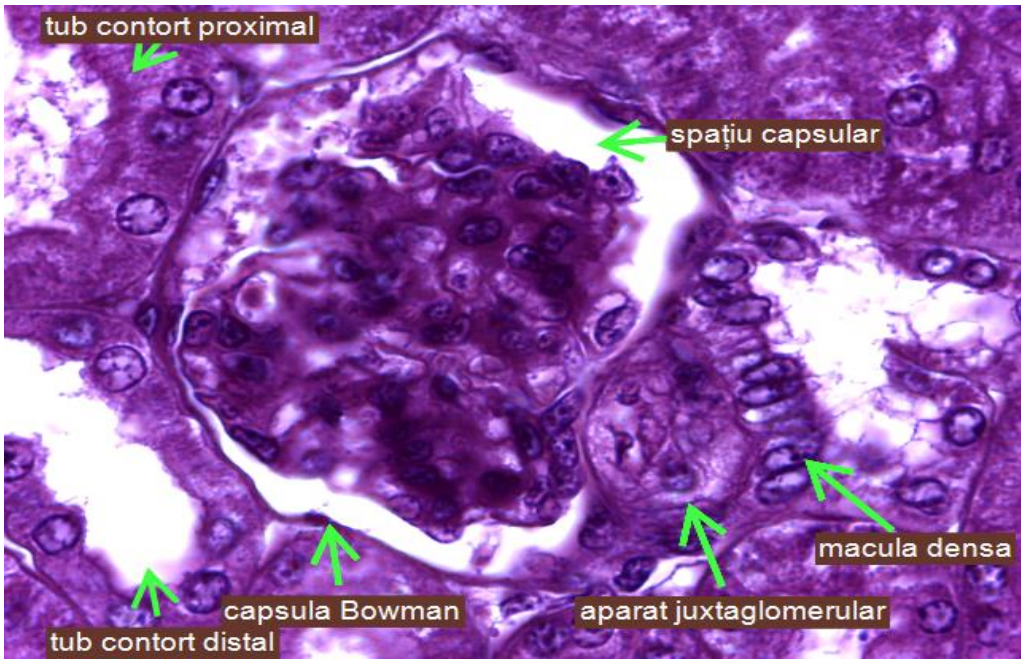


**Fig. 7.19 Corpusculul Malpighi. Rinichi de porc. Col HEA x900.**

***Funcția cea mai importantă a aparatului juxtaglomerular este de a menține presiunea sanguină necesară în rinichi, pentru filtrarea glomerulară. Celulele acestui aparat acționează ca baro- și chemoreceptori.***

***Scăderea presiunii sistemice a sângelui***, respectiv din peretele arteriolei aferente, *determină o reducere a cantităţii filtratului glomerular şi implicit a concentraţiei $Na^+$ în lichidul tubului contort distal. Celulele din macula densa sunt sensibile la modificarea concentrației clorurii de sodiu*. Astfel de ***modificări induc eliberarea reninei de către celulele juxtaglomerulare în circulația sanguină***. ***Renina*** convertește angiotensinogenul în angiotensină I, care apoi este convertită la angiotensină II prin alte enzime prezente în celulele endoteliale din capilarele pulmonare. Angiotensina II este un hormon activ și puternic vasoconstrictor care inițiază constricția arterială; astfel ***crește presiunea sistemică a sângelui***. Pe de altă parte angiotensina II stimulează eliberarea aldosteronului din corticosuprarenală. ***Aldosteronul acționează în primul rând asupra celulelor tubilor contorți distali pentru a crește reabsorbția sodiului și ionilor de clorură din filtratul glomerular***[8,11].

Combinarea acestor efecte ridică presiunea sistemică a sângelui, crește rata filtrării glomerulare în rinichi și elimină renina necesară continuării procesului. Bolile renale se asociază foarte frecvent cu hipertensiunea arterială. Aldosteronul facilitează eliminarea potasiului și hidrogenului și este un hormon esențial pentru menținerea balanței electrolitice în organism[1,2].

Celulele mezangiului extraglomerular sunt responsabile de transmiterea unui semnal format în macula densa, către celulele mezangiale intraglomerulare. Acestea se

pot contracta şi determina micşorarea lumenului capilarelor sau prin relaxare se produce lărgirea lor[8].

### 7.5 Canalele şi tubii colectori

***Tubii contorți distali se continuă cu tubii colectori; ei se unesc și formează tubii colectori drepți***. Aceștia au un diametru care crește progresiv odată cu apropierea de vârfurile piramidelor renale. Tubii colectori sunt căptușiți de un ***epiteliu cubic*** și au un diametru variabil, de 40µm inițial. Pe măsură ce înaintează celulele ***devin cilindrice*** iar diametrul tubilor crește progresiv și ajunge la 200µm la vârful piramidelor renale.

Canalele colectoare sunt căptuşite de două tipuri de celule: ***principale şi intercalate*** (fig. 7.20). Celulele principale au citoplasma slab colorată, săracă în organite implicate în resorbţia $Na^+$ şi a apei şi eliberarea $K^+$. ***In prezența hormonului antidiuretic se produce agregarea proteinelor intramembranare luminale, care formează canale specializate în absorbția apei (aquaporine)***[8,15].

***Celulele intercalate*** au citoplasmă intens colorată, datorită conţinutului în poliribozomi, mitocondrii şi vezicule înconjurate de endomembrane. ***Secretă $H^+$ şi reabsorb bicarbonatul, având un rol important în homeostazia acid-bază***. Celulele intercalate sunt absente în segmentele medulare inferioare[11,12].

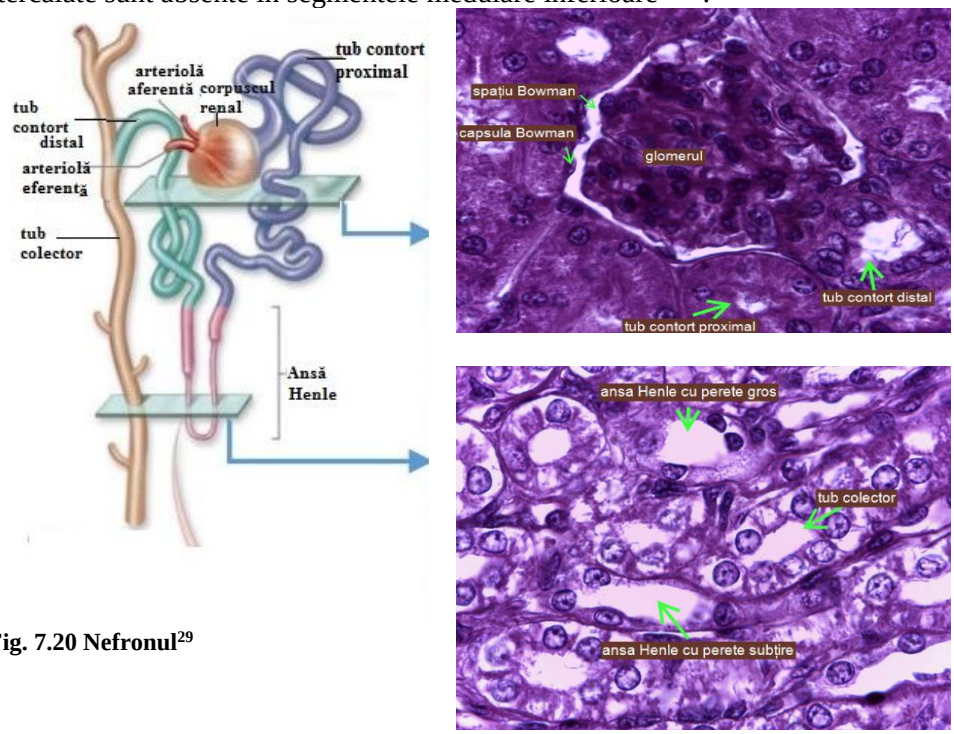



**Fig. 7.20 Nefronul[29]**

**Funcţia tubului renal.** Filtratul glomerular circulă de la tubii uriniferi la canalele colectoare. În mod normal acești tubi nu sunt permeabili pentru apă. ***În timpul***

***pierderii excesive de apă din corp sau a deshidratării, hormonul antidiuretic (ADH) este eliberat din neurohipofiză ca răspuns la creșterea osmolarității sângelui***.

***ADH determină o creștere a permeabilității apei în canalele colectoare. Ca rezultat, apa părăsește tubii și intră în interstițiul hipertonic, ulterior este colectată și returnată în circulația generală prin capilarele peritubulare și vasa recta***. Filtratul glomerular devine hipertonic în canalele colectoare. În final urina este hipertonică[1,8.]

***În absența ADH celulele tubilor colectori rămân impermeabile la apă.*** Volumul crescut al apei din canalele colectoare determină apariția urinei diluate. Secreţia de ADH este inhibată de creşterea volumului de urină hipotonică produsă. Canalele şi tubii colectori secretă $H^+$, pentru a menţine balanţa acid-bază[1,2,4].

***Medulara rinichiului este formată din canale papilare, segmente ascendente drepte ale tubilor distali și descendente ale tubilor proximali. Aceste segmente drepte din medulară sunt foarte asemănătoare tubilor contorți corespunzători din cortex*** (7.21; 7.22). Printre tubii drepți ascendenți și descendenți sunt și secțiuni transversale ale anselor Henle, subțiri care sunt asemănătoare capilarelor și venulelor mici, dar la ultimele sunt prezente hematii în lumen. Canalele papilare au un diametru mare, lumen larg și sunt căptușite de celule înalte, columnare colorate deschis[11,12].

Câțiva tubi colectori se reunesc în tubi drepți numiți canale papilare care sunt căptușite cu epiteliu cubic simplu sau columnar. Numeroasele canale papilare se deschid în vârful papilei pentru a produce o structură asemănătoare unei site, numite aria cribriformă. Canalele papilare se continu cu *calyx minor* care înconjoară vârful fiecărei papile. Papila este căptușită de un epiteliu de tranziție stratificat. Aria cribrosa este acoperită de un epiteliu columnar simplu. Papila renală este proiectată în interiorul bazinetului.

***Sistemul bazinet-calice este reprezentat de capătul proximal al ureterului, căptuşit de epiteliul urinar tipic***. Peretele bazinetului conține fibre musculare netede, care se continuă cu cele ale ureterului[4,5,6].

### 7.6 Vascularizaţia rinichilor

Fiecare rinichi este irigat de o singură ***arteră renală***, care se divide în hil, în două sau mai multe ramuri. Acestea dau fiecare câteva ***artere interlobare***, care urcă printre piramidele Malpighi, până la joncţiunea cortico-medulară (fig. 7.23). La acest nivel se ramifică, pentru a forma ***artera arcuată***, care are un traseu asemănător unui arc, paralel cu capsula rinichiului. Arterele arcuate dau naştere la ***numeroase artere interlobulare***, care se desprind în unghi drept și au un traiect perpendicular pe capsula renală. Ele delimitează lobulii renali care sunt formați dintr-o singura piramidă Ferrein și labirintul cortical adiacent[12,13]. ***Din arterele interlobulare se desprind arteriolele aferente ale glomerulilor, care se continuă cu capilarele glomerulare drenate de arteriola eferentă a glomerulilor***. ***Arteriolele eferente*** în restul corticalei se divid, pentru a ***forma un plex de capilare, care înconjoară tubii contorți proximali și distali formând rețeaua peritubulară (fig.7.24). La nivelul ei se absorb electroliții și particulele cu greutate moleculară mică. Arteriolele eferente care irigă nefronii***

***juxtaglomerulari formează capilare lungi și subțiri numite vasa recta, constituind microcirculația medularei*** renale (fig. 7.25).

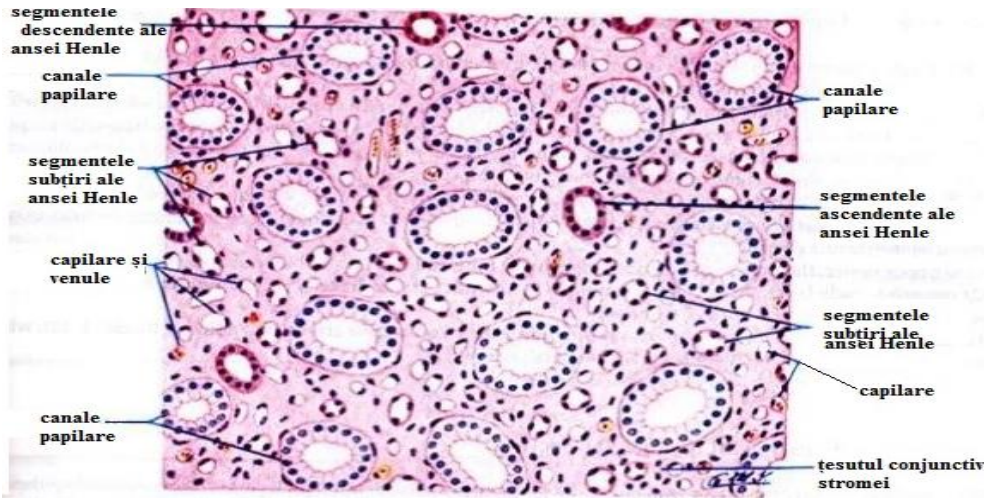



**Fig. 7.21 Zona medulară[31].**

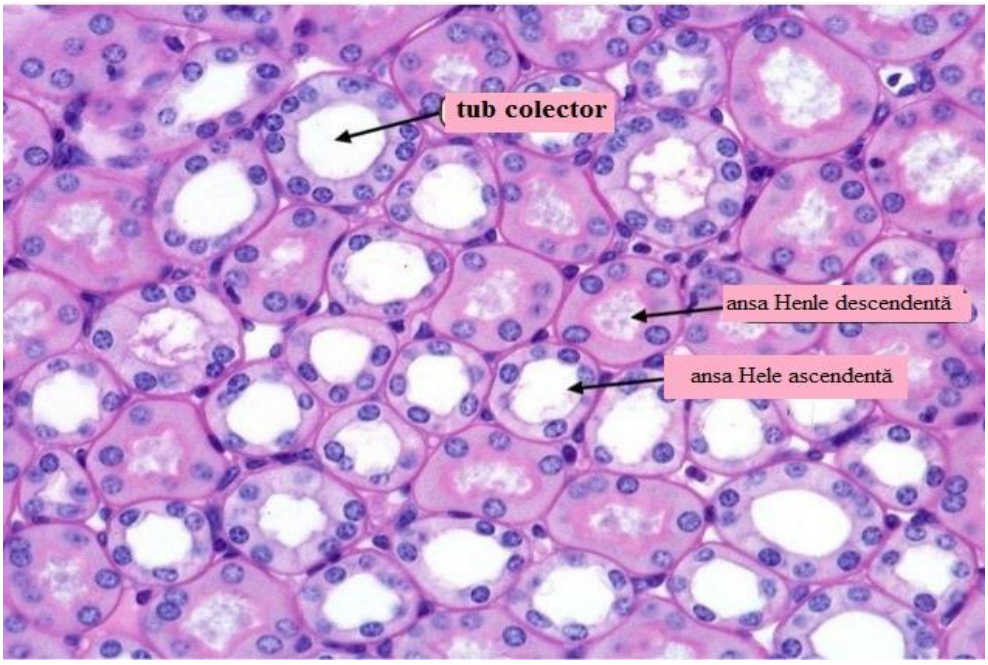



**Fig. 7.22 Rinichi, zona medulară[32].**

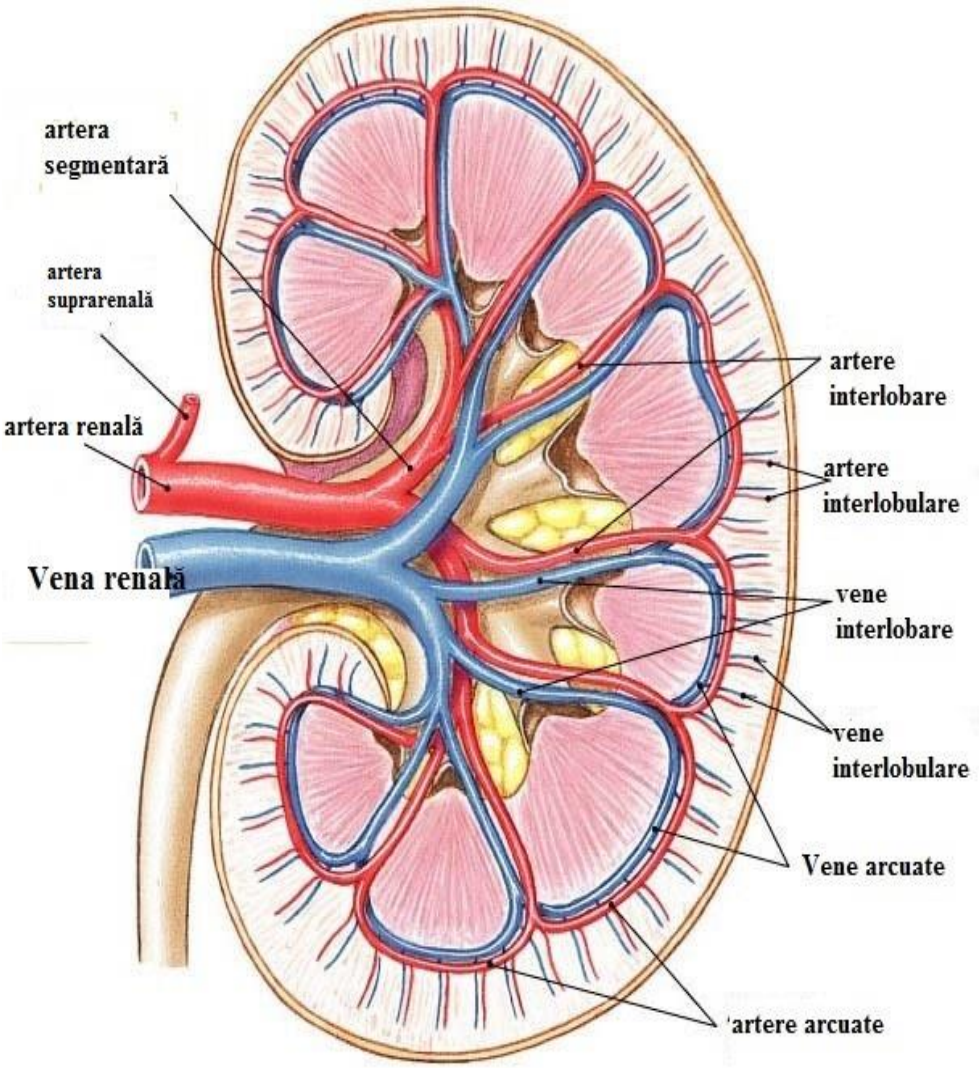



**Fig. 7.23 Vascularizația rinichiului[33].**

Acestea au un traiect rectiliniu în profunzimea medularei renale, ulterior formează anse care le direcționează spre joncțiunea cortico-medulară. Segmentul descendent al acestor capilare prezintă un endoteliu continuu iar cele ascendente un epiteliu fenestrat. ***Capilarele corticalei și capsulei renale se unesc și formează venele stelate și drenează în venele lobare***. Venele interlobulare drenează în venele arcuate și apoi în venele interlobare și în final în vena renală, care părăsește rinichiul prin hil[2,4].

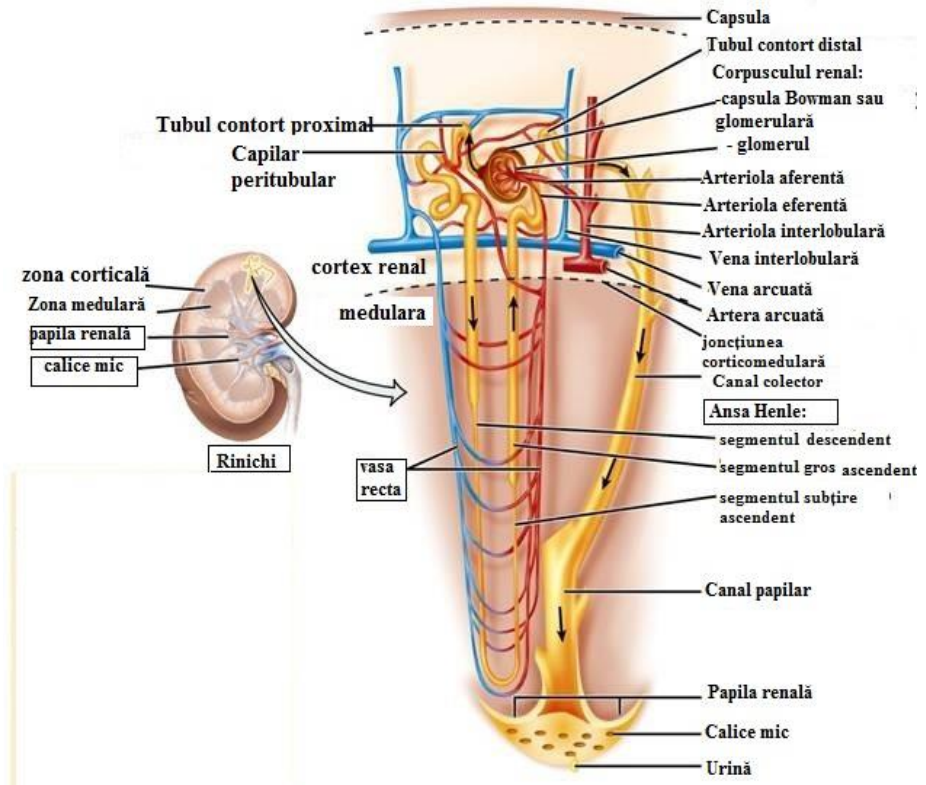



**Fig. 7.24 Vascularizația nefronului.Vasa recta**[34]

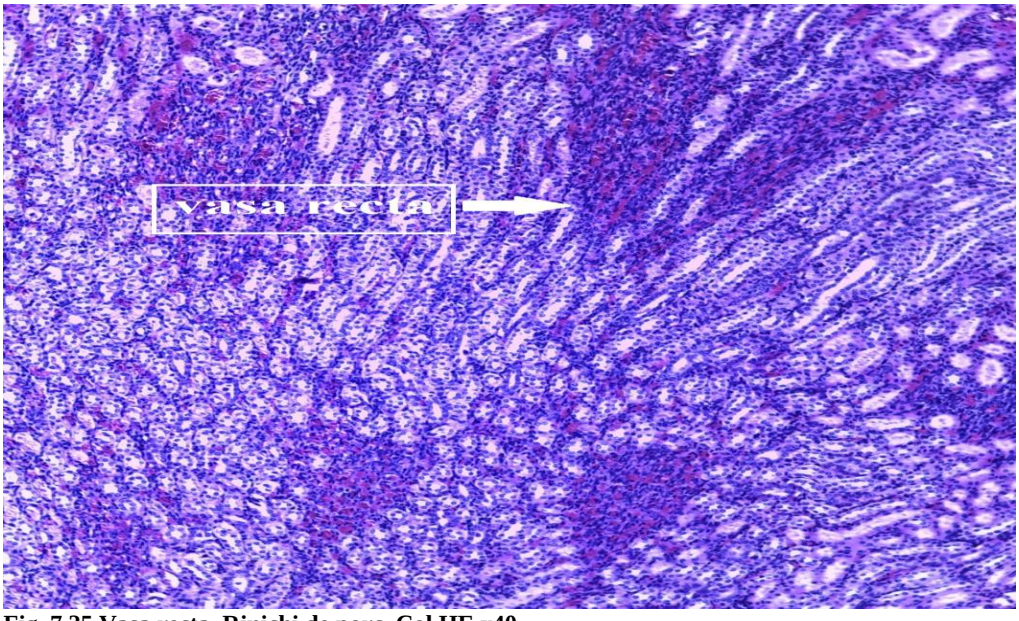



**Fig. 7.25 Vasa recta  Rinichi de porc. Col HE x40**

***Interstițiul renal***

Este reprezentat de ***spațiul cuprins între tubii uriniferi, vasele sanguine și limfatice.*** Acesta este mai puțin reprezentat la nivelul corticalei și mai ***evident în medulară.*** Interstițiul este format din țesut conjunctiv, fibroblaste, fibre scurte de colagen, și o substanță fundamentală intens hidratată și bogată în proteoglicani. *Intersțiul medularei prezintă și celule interstițiale care conțin incluzii lipidice și au rol secretor (secretă prostaglandine și prostacicline*)[1,14].

***Funcția rinichilor***

Rinichiul este un organ vital pentru ***menținerea stabilității micromediului intern sau homeostaziei.*** Această funcție este ***realizată prin reglarea presiunii sanguine, pH-ului și compoziției sângelui, volumului lichid și balanței acid-bază***. Rinichiul produce urina care este rezultatul celor trei funcții principale: *filtrarea sângelui în glomeruli, resorbția nutrienților și a altor substanțe din filtratul care intră în tubul contort proximal, distal dar și secreția sau excreția produșilor metabolici rezultați. Aproximativ 99% din filtratul glomerular produs în rinichi care intră în sistemul tubilor renali este resorbit; 1% din filtratul rămas intră în vezica urinară și este eliminat ca urină*[7,8]*.*

*La acestea se adaugă faptul că rinichiul produce două enzime importante renină și eritropoietină. Renina reglează tensiunea sângelui pentru a menține presiunea de filtrare proprie în glomerulii renali. Eritropoietina este produsă și eliberată de către celulele epiteliale ale rețelei capilare peritubulare și este responsabilă de stimularea producerii eritrocitelor în măduva osoasă roșie*[3,4]*.*

## 7.7 Căile urinare

Căile urinare externe sunt reprezentate de ***bazinet, uretere, vezica urinară şi uretră.*** Toate prezintă aceeași structură histologică: pereții ureterului se îngroașă în apropierea vezicii urinare. Mucoasa este formată din ***epiteliu de tranziție (uroteliu) și o lamina propria care conține un țesut conjunctiv dens.***

### 7.7.1 Ureterul

Este un tub muscular, care transportă urina de la rinichi la vezica urinară. Urina este condusă de la sistemul bazinet-calice ca un bolus, propulsat prin acţiunea peristaltică a peretelui ureterului. ***Acesta conţine două straturi de fibre musculare netede, descrise tradiţional drept circular intern şi longitudinal extern, dar în realitate ambele au fibrele dispuse spiralat.*** Un al treilea strat este prezent în treimea inferioară a uretrei. Cele trei straturi sunt greu de distins unul de altul[2,15]. La exteriorul tunicii musculare se află adventiţia, care conţine vase de sânge, limfatice şi nervi (fig. 7.26).

Lumenul ureterului este căptuşit de ***uroteliu, care este pliat la ureterul relaxat, permiţând*** acestuia să se dilate pentru trecerea bolusului de urină. Distingem trei tipuri

de celule în structura acestui epiteliu: ***bazale, pe un singur rând, celule racheta pe mai multe rânduri și celule umbeliforme*** la suprafață pe un singur rând. Sub epiteliu se află lamina propria, bogată în fibre elastice[7,15](fig. 7.27).

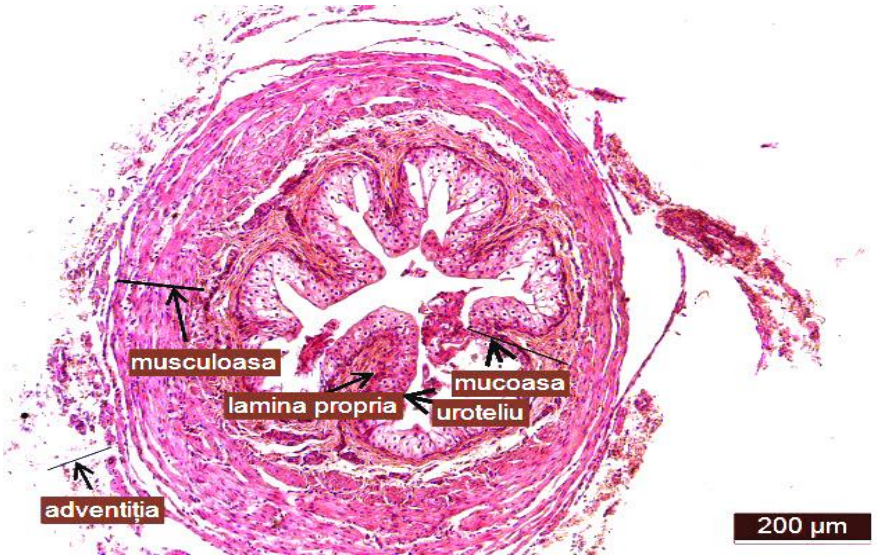



**Fig. 7.26 Ureter de miel. Col HE x100**

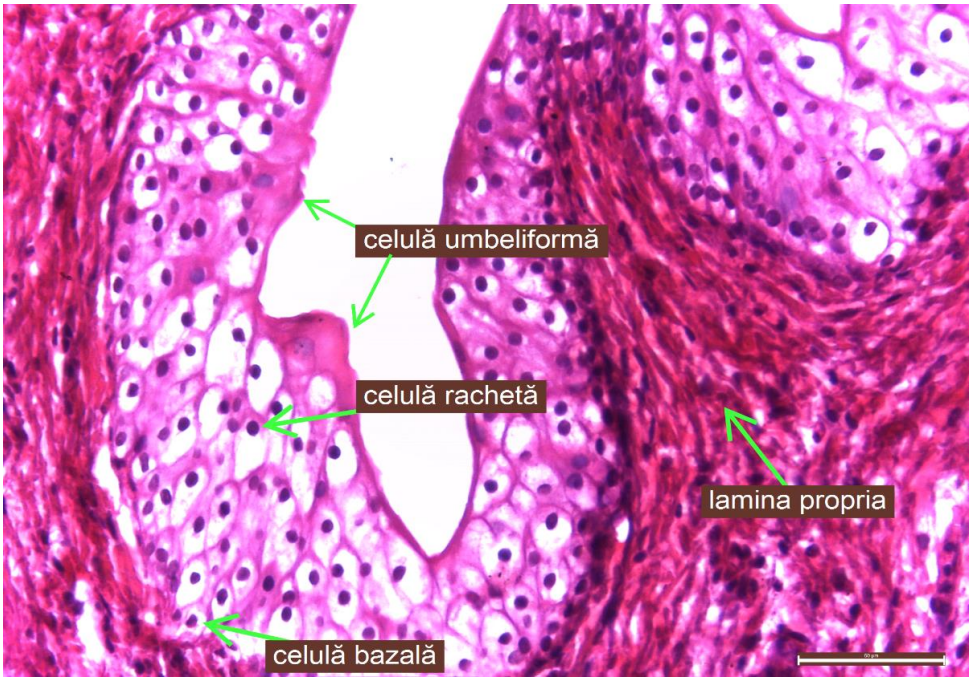



**Fig. 7.27 Uroteliu. Ureter de miel. Col HE x400.**

### 7.7.2 Vezica urinară

Structura peretelui vezicii urinare este similară cu a treimii inferioare a ureterului. ***Musculoasa este formată din: stratul longitudinal intern, circular extern şi longitudinal extern***. Ca şi la ureter sunt greu de distins. La vezica relaxată (goală) mucoasa realizează pliuri. Adventiţia, la exterior conţine arteriole, venule şi vase limfatice.

***Epiteliul urinar, numit şi uroteliu este adaptat pentru conducerea urinei. Este stratificat, compus din 5-6 sau mai multe straturi de celule: stratul bazal, intermediar al celulelor în rachetă şi stratul celulelor umbeliforme***[6](fig. 7.28; 7.29).

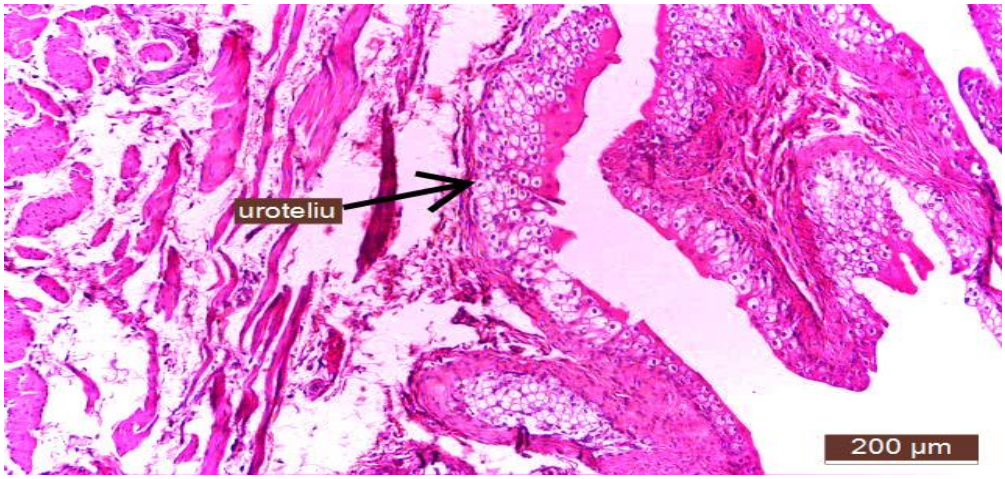



**Fig. 7.28 Vezică urinară de capră. Col HEx100.**

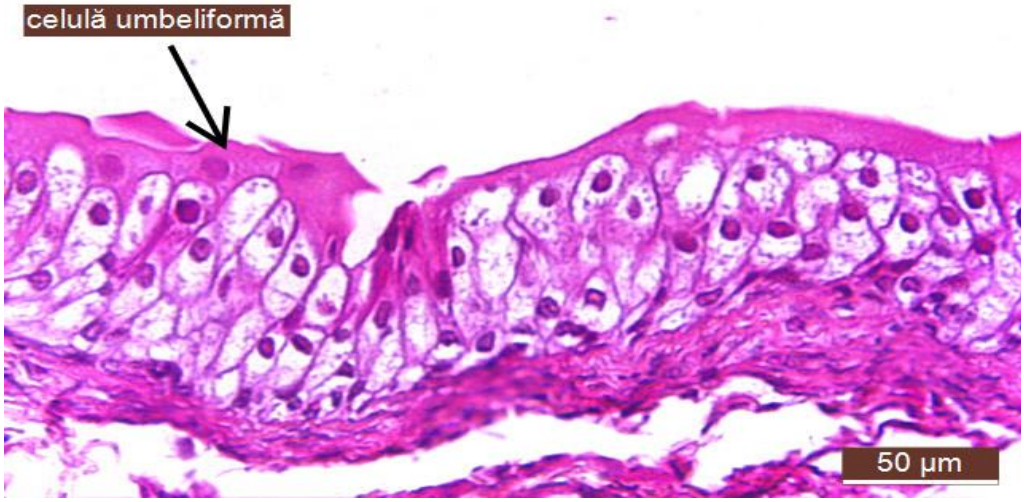



**Fig. 7.29 Uroteliu. Vezică urinară de capră. Col Hex400.**

***Celulele stratului bazal sunt cubice***. ***Stratul intermediar*** este format din unul sau mai multe rânduri de ***celule cu aspect de rachetă de tenis*** sau poligonale.
Stratul superficial sau al celulelor umbeliforme conţine celule dispuse pe un singur rând, rotunde, care proiemină în lumenul vezical, frecvent binucleate. ***Când vezica urinară este destinsă***, epiteliul se află în tensiune, ceea ce favorizează reducerea grosimii epiteliului la ***2-3 rânduri de celule***. Celulele superficiale au un aspect pavimentos (fig.7.30).

***Celulele din stratul superficial prezintă membrana superficială formată din placarde groase, separate prin benzi membranare subțiri***. In cazul contracției vezicii urinare, benzile membranare subțiri se pliază, placardele membranare se invaginează și formează vezicule citoplasmatice fusiforme. Aceste ***placarde constituie rezerva morfologică a membranei, utilizată pentru creșterea suprafeței celulare în cazul distensiei epiteliului vezical***[8,15]**.** In structura chimică a fracțiunii lipidice polare membranare intră cerebrozidele. Membranele celulelor superficiale din epiteliul de tranziție sunt de asemenea îngroșate. La aceasta se adaugă joncțiunile ocludens și desmozomii care atașează celulele între ele. ***Plăcile sunt impermeabile la apă, săruri și urină, chiar când epiteliul este întins la maxim***. Aceste proprietăți sunt specifice epiteliului de tranziție și contribuie la formarea unei bariere osmostice între urină și țesutul conjunctiv subepitelial. Epiteliul urinar se leagă de membrana bazală, care este foarte subţire. Lamina propria conţine capilare subepiteliale[15].

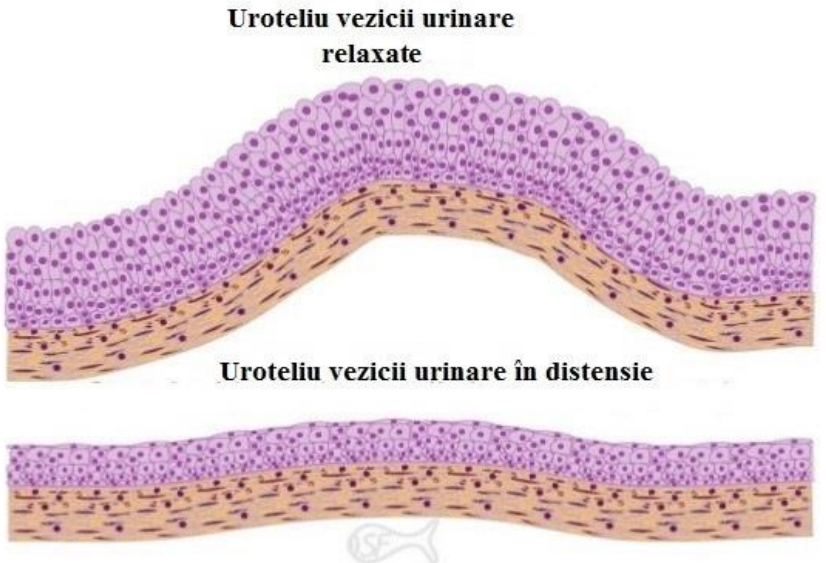



**Fig. 7.30 Mucoasa urinară în relaxare și distensie[35].**

Tunica musculara a calicelor, bazinetului renal și a ureterelor este formată din fibre musculare netede cu dispoziție helicoidală. ***La nivelul vezicii urinare fibrele musculare au dispoziție plexiformă.*** Gâtul vezical prezintă fibrele musculare dispuse pe trei straturi (intern longitudinal, mijlociu, longitudinal extern). Ureterele pătrund oblic în vezica urinară și formează o valvă care previne refluxul urinar. Căile urinare sunt acoperite de adventiție, excepție face porțiunea superioară a vezicii urinare care este acoperită de seroasa peritoneală[2,3].

### 7.7.3 Uretra

Este un conduct musculo-membranos prin care este condusă urina la exterior. La masculi este realizată și eliminarea spermei. La femele este o cale de conducere strict urinară. ***Uretra la masculi este formată din 4 segmente: uretra prostatică, membranoasă, bulbară și penianã***. Primul segment este localizat subvezical. Canalele de conducere a secreției prostatice se deschid în uretra prostatică. Peretele dorsal al uretrei prostatice distale conține intraluminal o proieminență numită *verum montanum*. In regiunea apicală a acestei proieminențe se deschide un canal închis numit utriculă prostatică; funcția acestuia este necunoscută. Canalele ejaculatoare se deschid în zonele laterale ale proieminenței *verum montanum*; secreția glandelor seminale este reținută până în momentul premergător ejaculării. Epiteliul care căptușește uretra prostatică este de tranziție[5,6].

Uretra membranoasă, este un conduct scurt, căptușit de un epiteliu cilindric pseudostratificat sau stratificat. Acest canal este înconjurat de fibre musculare striate dispuse circular, formând sfincterul uretral extern. Controlul acestui sfincter este voluntar (crește presiunea ocluzivală la nivelul prostatei). Sfincterul uretral intern este format din stratul intern longitudinal al musculare vezicale, aflat sub control involuntar[7,15].

Uretra bulbară și penianã sunt localizate în corpul spongios al penisului. Lumenul uretrei peniene se dilată distal și formează fosa naviculara. Epiteliul acestei regiuni este predominant pseudostratificat cilindric. Apar și zone cu epiteliu pavimentos stratificat.

***Uretra la femele este un conduct musculo-membranos, căptușit de un epiteliu pavimentos stratificat***. In zona mijlocie a uretrei se află sfincterul uretral extern format din fibre musculare striate, aflat sub control voluntar[7,8].

### Bibliografie

**1.Aughey E, Frye F-2001**. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates.* Iowa State University Press, Ames

**2**.**Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brazil

**3 Banks W.J. -1993**. Applied Veterinary Histology. 3-rd ed.,Mosby Year Book, St Louis

**4.Caceci Th. -2015**. **Electronic textbooks. Doctor C's On Line Histology.** http://www.doctorc.net/

**5**.**Cotea C. –2014**. *Histologie specială.* Ed. Tehnopress, Iași

**6.Dugdale DC, 2011**.*Female urinary tract.MedLine Plus Medical Encyclopedia, USA.*

**7**.**Eroschenko VP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ 10th edition. Lippincot Williams and Wilkins
**8. Junqueira L, Carneiro J, 2008**. *Basic Histology*. 11th ed. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil.
**9**.**Maton JA, Hopkins J, McLaughlin CW, Johnson S, Warner MQ, LaHart D, Wright JD, 1993,** *Human Biology and Health*. Prentice Hall, New Jersey, USA:
**10**.**Ross MH, Wojciech P,** 2011, *Histology. A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins
**11**.**Samuelson DA, 2007**. *Textbook of Veterinary Histology* St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier
**12**.**Singh I,** 2002, *Textbook of Human Histology with Colour Atlas*, fourth edition. – Jaypee Brothers Medical, New Delhi, India
**13.Solcan Carmen- 2011**. Histologie, Ed. Performantica, Iași
**14 Stevens A, Lowe JS- 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier
**15**.**Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier
**16**. https://www.slideshare.net/jackomar/urinary-system-64555659
**17.** http://uam-web2.uamont.edu/facultyweb/huntj/A&P%20Chapter%2026%20Outline.htm
**18**. https://www.studyblue.com/notes/note/n/histology-of-the-urinary-system/deck/4367032
**19**. https://www.slideshare.net/jackomar/urinary-system-64555659
**20.**https://www.slideshare.net/MohammedGawad/renal-histopathology-i-normal-kidney-light-microscopy-14807372
**21**. http://www.easynotecards.com/notecard_set/14394
**22**. http://www.apsubiology.org/anatomy/2020/2020_Exam_Reviews/Exam_1/CH19_Capillaries.htm
**23**.https://www.slideshare.net/MohammedGawad/renal-histopathology-i-normal-kidney-light-microscopy-14807372
**24**. https://www.slideshare.net/jackomar/urinary-system-64555659
**25**. https://www.slideshare.net/jackomar/urinary-system-64555659
**26**. https://www.youtube.com/watch?v=-bZ8RKjo_ss.
**27**.https://sites.google.com/a/eacstudents.com.br/ib-bio-2015-eac-btl/year-2/website-moments/keeping-control
**28.** https://www.slideshare.net/jackomar/urinary-system-64555659
**29**. https://www.slideshare.net/meleebirdsong/activity-12urinaryreproductive
**30**.ttps://www.slideshare.net/MohammedGawad/renal-histopathology-i-normal-kidney-light-microscopy-14807372
**31**. https://www.slideshare.net/DocPooja/kidney-histology
**32**. https://www.slideshare.net/DocPooja/kidney-histology
**33**. http://www.studyinukraine.eu/ro/urinary-system-with-figures/
**34**. http://uam-web2.uamont.edu/facultyweb/huntj/A&P%20Chapter%2026%20Outline.htm
**35**. https://www.slideshare.net/jackomar/urinary-system-64555659

## 8. SISTEMUL ENDOCRIN

Sistemul endocrin este format din celule, țesuturi și organe care sintetizează și secretă ***hormoni direct în sânge***. Glandele endocrine sunt lipsite de canale, secreţia lor respectiv hormonii, ajungâd în sânge. Hormonii pot fi peptide, proteine, steroizi, aminoacizi derivați și catecolamine. Aceştia ***controlează activitatea altor celule şi ţesuturi, frecvent mai îndepărtate (numite organe țintă***)[5,14] .

Glandele endocrine sunt formate frecvent din grupuri sau cordoane de celule secretoare înconjurate de o reţea bogată de capilare. ***Celulele endocrine eliberează hormoni în spaţiul intercelular, de unde aceştia difuzează rapid în capilarele sanguine din jur[14].*** Membranele bazale care înconjoară fiecare aglomerare de celule endocrine sunt vizibile doar la ME. Celulele endocrine secretorii sunt active metabolic, caracterizate prin nuclei proeminenţi, organite citoplasmatice abundente, în special mitocondrii, reticul endoplasmatic, aparat Golgi şi vezicule secretorii[3,4].

***Modul de secreție și acțiunea hormonilor asupra celulelor țintă variază.*** Astfel, în ***glanda tiroidă hormonii sunt depozitați sub formă inactivată, în cavităţi sferoidale delimitate de celule secretorii, numite foliculi tiroidieni***. Hormonii tiroidieni stocaţi sunt legaţi de glicoproteine, intens eozinofile. Secreţia hormonilor stocaţi sub formă de coloid tiroidian ***necesită reabsorbţia coloidului, activarea hormonilor şi eliberarea în spaţiul interstiţial. Ulterior ajung în reţeaua de capilare care înconjoară fiecare folicul.*** Ţesutul conjunctiv interfolicular este ocupat mai ales de capilare[6,8].

Multe celule sintetizează ***hormoni, care difuzează prin matricea extracelulară și acționează în jurul celulelor de origine, secreția se numește în acest caz paracrină***. De exemplu, secreția insulinei eliberată de celulele din insulele Langerhans este inhibată de somatostatin la nivelul aceleiași insule.

Un alt tip de secreție este juxtacrină; o moleculă prezentă la suprafața unei celule influențează activitatea celulelor adiacente care conțin receptori pentru moleculele respective. In cazul controlului autocrin, moleculele secretate de o celulă pot acționa asupra ei sau asupra altora de același tip. Hormonii pot influența ținta și în cazul unor concentrații mici existente în sângele circulant[6,8].

Celulele glandelor endocrine sunt la rândul lor țintă, proprietate care stă la baza mecanismului *feedback* prin care este reglată secreția, astfel organismul poate menține concentrația hormonală în anumite limite. Sistemul endocrin interacționează cu sistemul nervos și cu cel imunitar[7,8].

***Mecanismul de acțiune al hormonilor.*** Deoarece hormonii acționează la distanță de locul eliberării, sunt transportați prin rețeaua sanguină la organele țintă. Țesuturile și organele țintă prezintă receptori specifici care pot fi localizați în membrana celulară, citoplasmă sau nucleu. Receptorii nesteroidieni, pentru proteine și hormonii peptidici, sunt localizați în membrana celulară. ***Interacțiunea receptor-hormon determină activarea mesagerilor secundari intracelulari care sunt moleculele de adenozin-monofosfat ciclic (AMPc) pentru numeroși hormoni. AMPc activează inițial secvențe specifice ale enzimelor iar în final gene specifice pe care va***

***avea loc transcripția ARNm. In citoplasmă ARNm va fi tradus sub formă de proteine, ca răspuns la acțiunea unui anumit hormon[7,14].***

Alți receptori sunt situați intracelular sau intranuclear și sunt activați prin hormonii care difuzează prin membrana celulară și nucleară. ***Hormonii steroizi și cei tiroidieni sunt solubili în lipide și pot traversa membrana***[14]. În interiorul celulelor țintă acești hormoni sterozii se leagă de receptorii proteici specifici. Rezultatul ***complexului receptor-hormon determină în nucleu o activare sau inhibare a unei gene. Activarea genelor inițiază sinteza ARNm care intră în citoplasmă pentru a produce proteine specifice hormonilor.*** Proteinele nou sintetizate induc modificări celulare care sunt specific asociate răspunsului hormonal[6,7].

Hormonii care se combină cu receptorii intracelulari, intranucleari, nu utilizează mesagerii secundari. În schimb aceștia influențează direct expresia genelor celulelor țintă[7].

## 8.1. Hipotalamusul

Este delimitat anterior de corpii optici, posterior de mezencefal şi superior de talamus. Acesta cuprinde următorii nuclei hipotalamici: ***anterior***, supraoptic şi paraventricular ce sintetizează ***ocitocina şi vasopresina***; ***mijlociu şi posterior*** *(fig. 8.1).* Nucleii din hipotalamusul mijlociu şi posterior compun aria hipofiziotropă, neurosecretoare ***care induce sau inhibă eliberarea hormonilor anterohipofizari***. De aceea se numesc ***Releasing Factors*** (factori de eliberare) sau ***Inhibiting Factors*** (factori de inhibare). Hipotalamusul controlează prin intermediul axului hipotalamo-hipofizar, întregul sistem hormonal. Hormonii de eliberare şi inhibare sintetizaţi sunt:

**1. *C- RH*** (corticoliberina) hormon de eliberare a corticotropinei (ACTH hipofizar);

**2. *TRH*** (*tireotrop releasing hormone* sau tireoliberină) care stimulează secreţia de către hipofiza anterioară a TSH (hormonul stimulator al glandei tiroide);

**3. *ST-RH*** (Somatoliberina) sau hormonul de eliberare a somatotropinei sau a hormonului de creştere;

**4. *ST –IH*** hormonul de inhibiție a som atotropinei;

**5**. M-RH (*Melanotrophin Releasing Hormon*) sau melanoliberina este hormonul de eliberare al melanotropinei hipofizare sau hormonul de stimulare al melanocitelor pielii;

**6**. ***M-IH*** (*Melanotrophin Inhibiting Hormon*) sau melanostatina inhibă sinteza melanotropinei de către celulele lobului intermediar al hipofizei;

**7.*PRH*** (*Prolactin releasing hormon*)- controlează prolactina şi prolactostatina, produşi de celulele lactotrope hipofizare;

**8. *P IH*** (*Prolactin Inhibiting Factors*)- inhibă sinteza prolactinei;

**9. *Gn RH*** (*Gonadotrop Releasing Hormone* sau Luliberina) nu are specificitate de specie, circulă doar în sistemul hipotalamo hipofizar, fiind reținută de receptorii celulelor anterohipofizare, care favorizează eliberarea hormonilor gonadotropi[12,15].

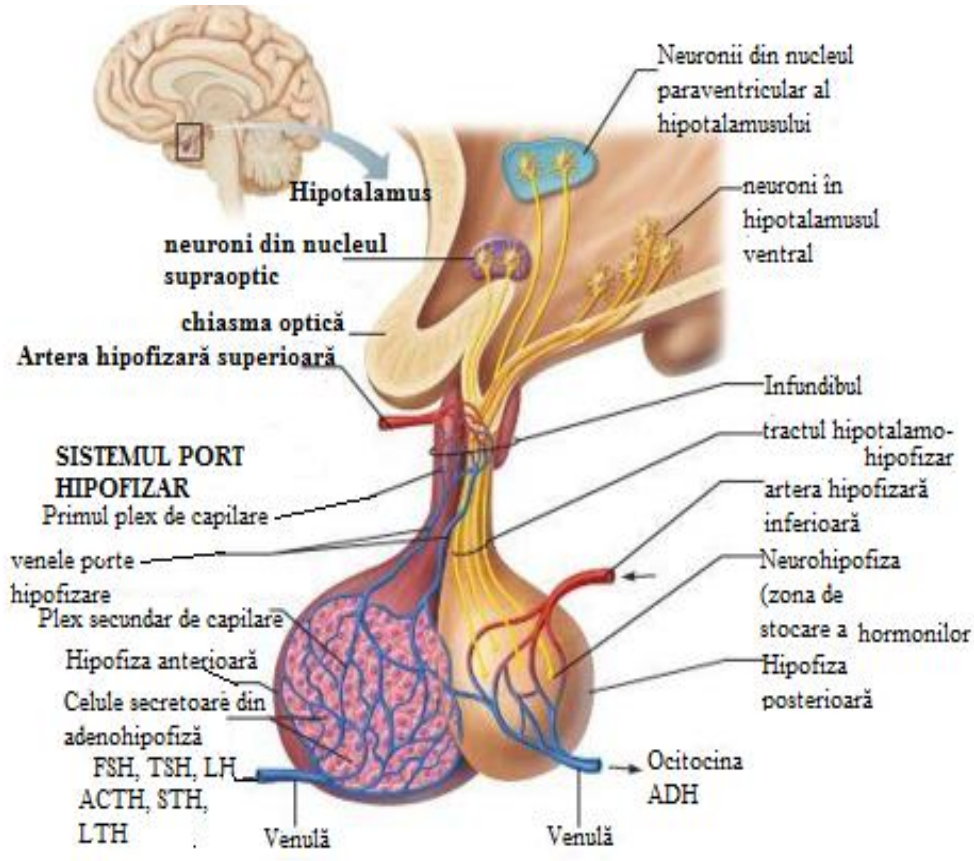



**Fig. 8.1 Vascularizația hipotolamusului și hipofizei[21].**

## 8.2 Hipofiza

Hipofiza sau glanda pituitară este mică, de aproximativ 1 cm diametru la om, legată sub al 3-lea ventricul cerebral, într-o cavitate osoasă numită *şaua turcească*, situată la baza craniului. ***Glanda este formată din partea anterioară şi posterioară, care au origine embriologică diferită***. ***Partea anterioară se dezvoltă din endoderm***, respectiv dintr-un diverticul de la nivelul plafonului cavității orale primitive. Acesta se extinde în sens cranial și formează punga lui Rathke. Baza diverticulului se strangulează și se separă complet de cavitatea orală. Celulele diverticulului proliferează și determină îngustarea lumenului la dimensiunea unei fante. Din zona proliferată se formează lobul anterior, porțiunea tuberală (care inconjură pedunculul neural) și lobul intermediar. Partea posterioară, ***neurohipofiza***, derivă din ***ectoderm***, este structurată din ***pars nervosa și infundibulul*** sau pedunculul neural format la rândul lui din tija hipofizară și eminența mediană[3,7].

**Vascularizatia hipofizei** este asigurată de artera carotidă internă. *Arterele hipofizare superioare irigă eminența mediană și pedunculul neural. Arterele hipofizare*

*inferioare vascularizează neurohipofiza și o parte a pedunculului neural.* ***Arterele hipofizare superioare se ramifică și formează un prim plex de capilare fenestrate care irigă pedunculul neural și eminența mediană. Aceste capilare sunt drenate de venele hipofizare care se ramifică și formează al doilea plex de capilare (secundar) localizat la nivelul adenohipofizei. Cele două plexuri formează împreună sistemul port hipofizar.*** Sensul circulației este dinspre eminența mediană spre adenohipofiză. Plexurile de capilare sunt drenate de venule (fig. 8.2). Factorii de eliberare ajung astfel de la hipotalamus la hipofiza anterioară unde își exercită controlul asupra funcției celulelor adenohipofizare[7,8,9].

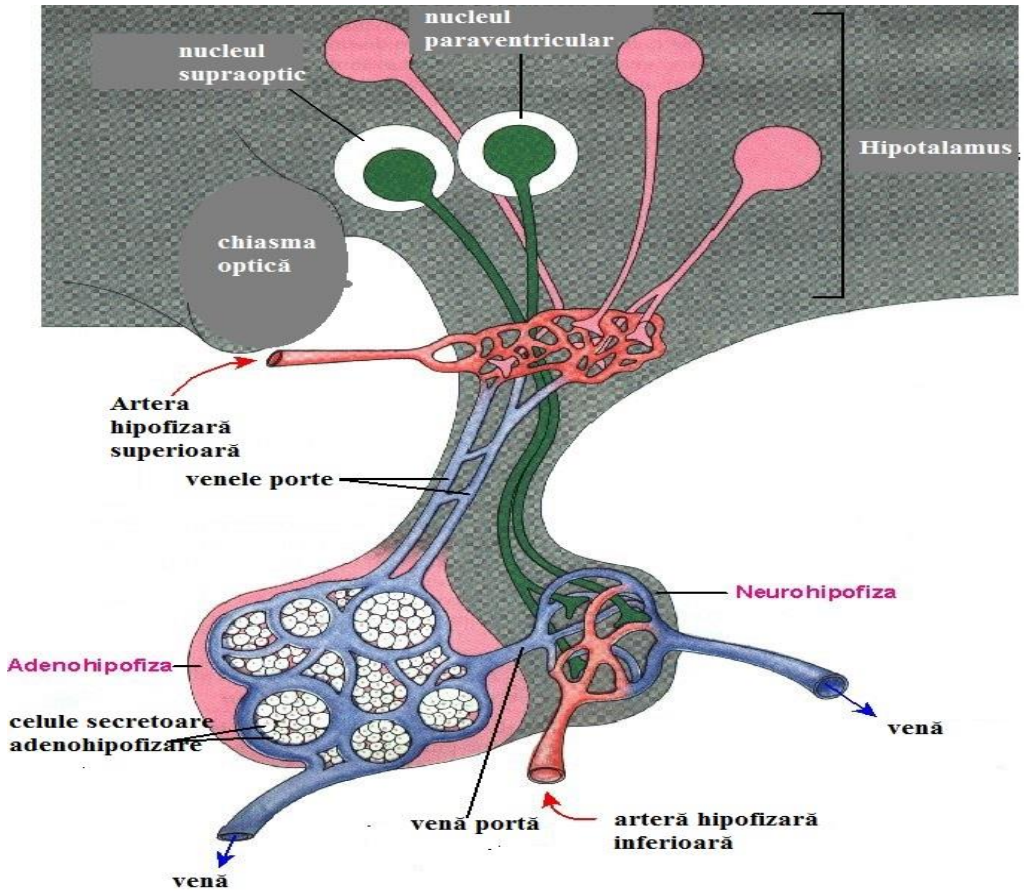



**Fig. 8.2 Sistemul port hipofizar[22].**

***Neuronii secretori care sunt localizați în hipotalamus sintetizează hormoni care au o influență directă asupra funcției celulelor adenohipofizare. Axonii acestor neuroni se termină pe capilarele plexului primar în care aceștia eliberează hormonii[7].***

Venulele mici sunt drenate în plexul de capilare primare și furnizează sânge și hormoni plexului capilar secundar, care înconjoară celulele în partea distală a adenohipofizei. Pentru a asigura transportul eficient al hormonilor din sânge la celule capilare acestea sunt fenestrate (cu pori mici)[15].

***Neurohipofiz***a păstrează o legătură directă cu hipotalamusul printr-o multitudine de ***axoni nemielinizați*** formând tractul hipotalamo-hipofizar[6,7]. Neuronii din nucleul supraoptic și paraventricular sintetizează ***hormoni*** care sunt transportați prin intermediul unor glicoproteine numite neurofizine, de-alungul axonilor și sunt ***stocați la capetele terminale nemielinizate sub forma corpilor Herring***. La nevoie, hormonii din neurohipofiză sunt eliberați în capilarele fenestrate ale părții nervoase în urma impulsurilor nervoase provenite de la hipotalamus[7,14].

Sistemul hipotalamo-hipofizar este format din trei grupuri de neuroni secretori care sintetizează 3 tipuri de hormoni.

1.***peptidici secretați de neuronii din nucleii supraoptici și paraventriculari***. Aceștia sunt transportați prin axonii neuronilor și depozitați în terminațiile axonale de la nivelul neurohipofizei sub forma corpilor Herring. Ei sunt exocitați, pătrund în capilarele neurohipofizare și sunt distribuiți în circulația neurohipofizei[15].

2.***peptidici secretați de neuronii din nucleii dorso și ventro-mediali ai hipotalamusului.*** Aceștia sunt transpotați prin axoni și depozitați în terminațiile axonale de la nivelul eminenței mediane. Sunt exocitați și pătrund în capilarele eminenței mediane și sunt transportați la nivelul adenohipofizei prin intermediul primului plex al sistemului port[7,12,14].

3.***peptidici și glicopeptidici secretați de celulele lobului anterior hipofizar***; sunt eliberați direct în capilarele celui de-al doilea plex al sistemului port hipofizar și ajung în circulația sistemică[6,7].

### 8.2.1 Adenohipofiza

***Adenohipofiza este formată din lobul anterior, porţiunea tubulară, fanta de coloid şi lobul intermediar*** (fig.8.3; 8.4).

***Celulele secretoare*** sunt aşezate sub formă de ***cordoane ramificate,*** înconjurate de o rețea bogat vascularizată de ***capilare fenestrate și sinusoide***, susţinute de o stromă formată din fibre de reticulină cu rol de susținere. Fibrele conjunctive sunt secretate de fibroblastele existente în glandă în număr mic. Grupurile de celule secretoare sunt înconjurate de o membrană bazală, reflectând natura epitelială a acestora (fig. 8.5). ***Hormonii sintetizati sunt depozitați intracitoplasmatic sub forma granulelor de secreție***[14,15].

***Prin colorații histochimice uzuale celulele secretoare pot fi grupate în cromofobe și cromofile***.

***Celulele cromofobe*** se colorează mai slab. In urma examinării la microscopul electronic aceste celule se împart în două grupuri; unele ***care conțin un număr redus de granule de secreție și altele care nu conțin***. In cel de-al doilea grup intră celule

***nediferențiate și foliculare, considerate celule primordiale, care pot da naştere celulelor cromofile***[6,7] .

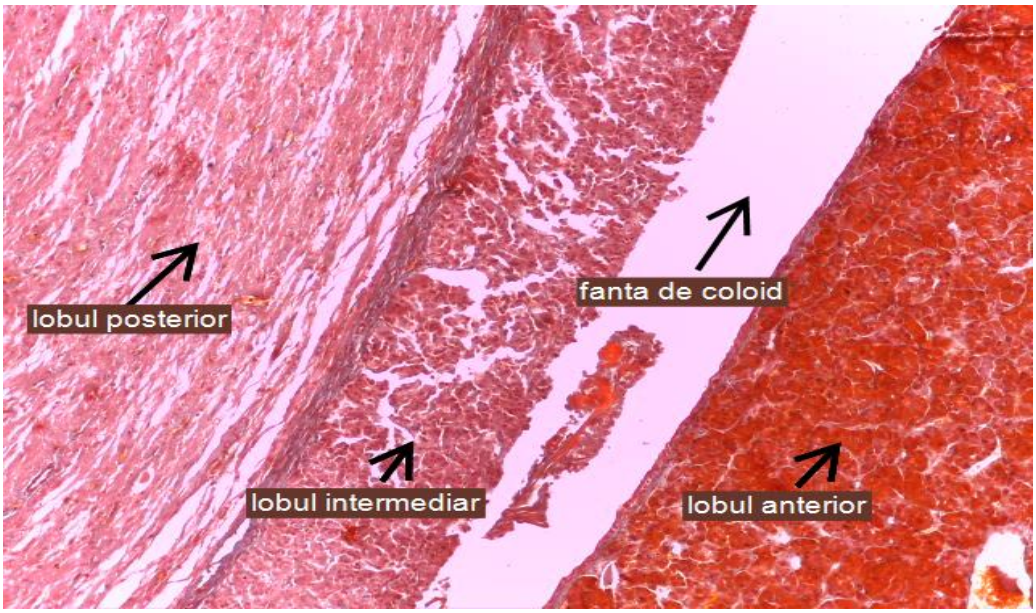



**Fig. 8.3 Hipofiza de vacă. Col MH2 x40**

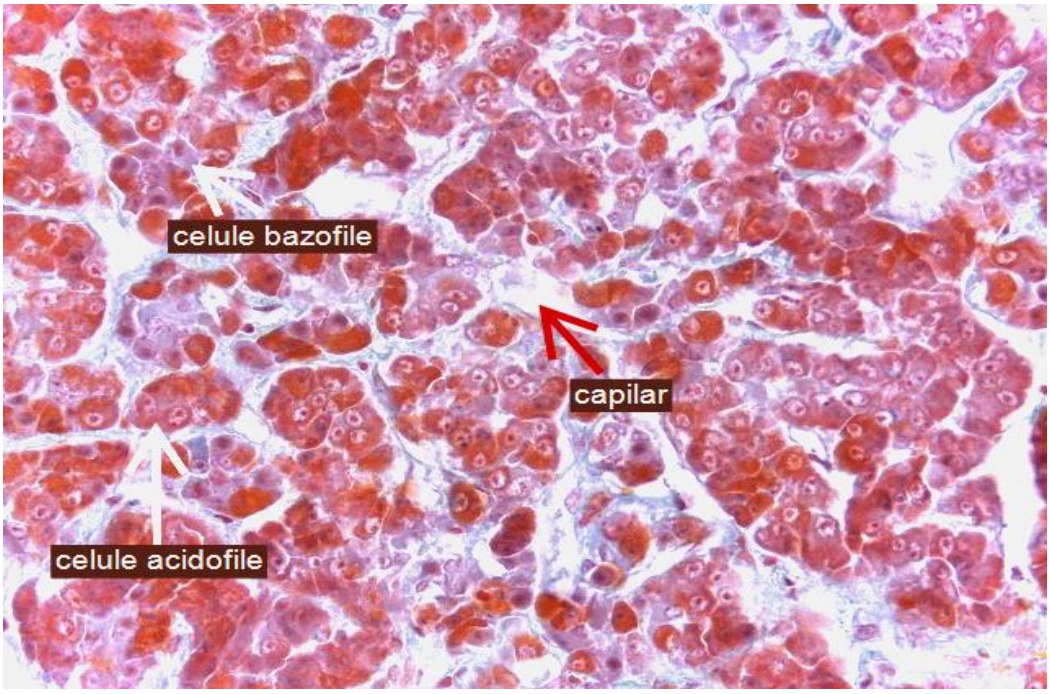



**Fig. 8.4 Hipofiza de vacă. Celule din adenohipofiză. Col MH2 x400**

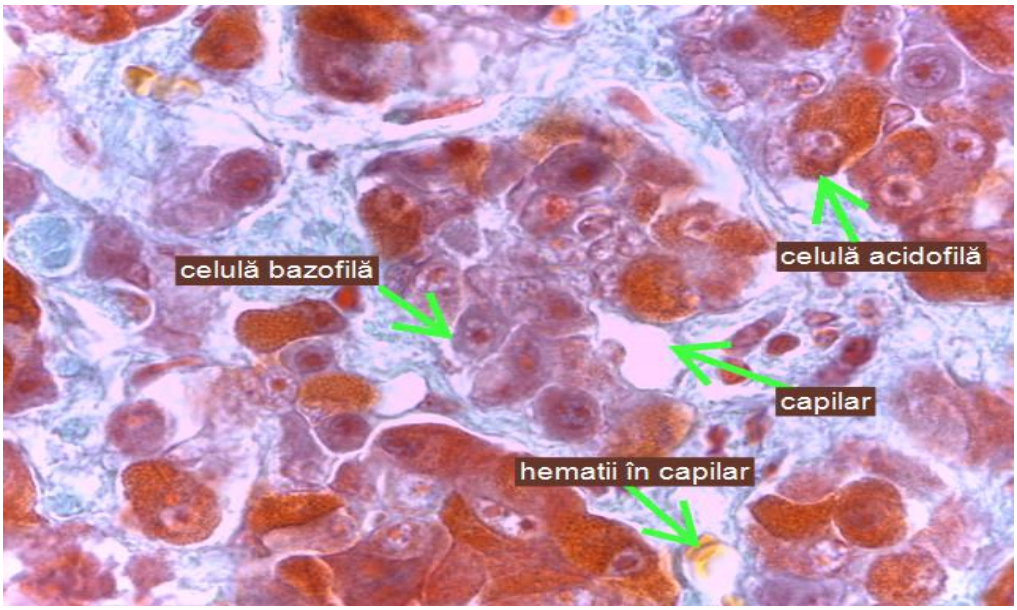


**Fig. 8.5 Hipofiza de vacă. Hipofiza, lob anterior. Col MH2 x900.**

Diferențierea tipurilor celulare în prezent se face doar prin colorații imunohistochimice. Hormonii sintetizați au efecte fiziologice foarte diferite în funcție de natura lor.

**Celulele cromofile sunt de două tipuri**, în funcţie de afinitatea pentru coloranţi: ***acidofile şi bazofile***. În ce priveşte secreţia diferitelor celule, până nu de mult se considera că pentru fiecare hormon există o celulă specializată. Astăzi se consideră că doar ***celulele gonadotrope sintetizează două-trei tipuri de hormoni***[15].

***Secreţia*** celulelor hipofizare poate avea loc pe ***cale neurocrină, prin granulare- degranulare, holocrină sau holomerocrină.*** În producerea hormonilor tropi există o ierarhizare. Se descrie ***stresul hormonal***, care opreşte secreţia unor hormoni gonadotropi în favoarea altora. După parturiție, hipofiza ar trebui să secrete hormoni gonadotropi, dar intervine lactaţia ca factor dominant, care are nevoie de cantităţi importante de LTH (prolactină) și corticosteroizi (ACTH)[7,14].

*Hormonii secretaţi de celulele adenohipofizei sunt eliberaţi doar sub controlul hormonilor de eliberare (releasing) hipotalamici, trec în reţeaua proprie apoi în circuitul sanguin general, de unde ajung la organele ţintă, care au receptori celulari determinaţi genetic pentru a fixa aceşti hormoni*.

***Controlul lobului anterior hipofizar este realizat prin mai multe mecanisme.***

Cel mai important mecanism este reprezentat de ***hormonii sintetizați în hipotalamus și depozitați la nivelul eminenței mediane a neurohipofizei***. Hormonii eliberați ***ajung în porțiunea distală prin plexurile capilare*** ale sistemului port hipofizar, unde au rol reglator asupra celulelor secretoare. Majoritatea hormonilor sunt stimulatori, doar 2 sunt inhibitori[2,4].

Al doilea mecanism constă în ***acțiunea directă a hormonilor secretați de glandele endocrine asupra hormonilor de la nivelul eminenței mediane și a lobului anterior hipofizar.***

Al treilea mecanism constă în ***influența impulsurilor nervoase și a moleculelor eliberate de alte formațiuni anatomice decât nucleii hipotalamici și țesuturile țintă***. Exemple în acest sens sunt: inhibina și activina, peptide secretate de gonade, fac parte din familia factorului de creștere modulator ß și controlează secreția ***hormonului foliculostimulant***; gelina secretată de celulele mucoasei gastrice stimulează secreția hormonului de creștere; dopamina sintetizată în SNC constituie principalul inhibitor al secreției de prolactină; oxitocina, eliberată de la nivelul neurohipofizei în timpul lactației stimulează secreția de prolactina[7,14].

***Porțiunea tuberală*** este o zonă formată din cordoane de celule polarizate la capilare, care înconjoară ca o pâlnie infundibulul neurohipofizar. Celulele din această zonă ***secretă hormoni gonadotropi (hormonul foliculostimulant și lutenizant***)[2,3].

***Lobul intermediar****,* dezvoltat din peretele dorsal al pungii Ratke, este format din cordoane și foliculi de celule cu bazofilie redusă care conțin multe microgranule de secreție. Aceste celule împreună cu cele din *pars distalis* ar secreta hormonul ***melanocitostimulator*** (α-MSH *melanocyte-stimulating hormone*)[3,5].

***Celulele bazofile****,* avide pentru coloranții bazici, sunt de două tipuri: ***FSH, secretă hormonul foliculostmulant şi LH, care eliberează hormonul luteinizant***. Celulele sunt mari, ovalare, cu citoplasma colorată albastru deschis, au nucleu mare, bogat în eucromatină. Sunt singurele celule care conţin ambele tipuri de granule secretorii de LH şi FSH, de dimensiuni diferite Hormonul foliculostimulant stimulează creşterea şi maturarea foliculilor ovarieni și secreția de hormoni estrogeni, iar la mascul determină spermatogeneza[2,15] .

Hormonul luteinizant stimulează maturarea foliculilor ovarieni și secreția de progesteron, determină ovulaţia şi dezvoltarea unui corp galben funcţional în locul ovocitului eliberat[8].

***La masculi celulele FSH sunt înlocuite de ICSH care secretă hormonul de stimulare a glandei interstiţiale Leydig c***are produc hormoni androgeni, favorizând indirect spermatogeneza[3,4,5]. Celulele sunt colorate albastru închis, de talie intermediară

***TSH secretă hormonul tireotrop*** cu tropism pentru glanda tiroidă. Celulele sunt cele mai mici, colorate închis, cu aspectul de limb (frunză). Sunt mai puţin numeroase, ocupând 5% din adenohipofiză. Granulele intracitoplasmatice sunt mici şi tind să se localizeze la periferia celulelor. Secreţia lor stimulează sinteza, depozitarea şi eliberarea hormonilor tiroidieni[9,10].

***Celule acidofile*** *au afinitate pentru coloranţii acidofili*. Se cunosc următoare tipuri:

***STH secretă hormonul somatotrop***. Sunt acidofile, mari, ovalare, cu nucleu bogat în eucromatină, granulele numeroase, au mărime moderată. Ocupă aproape jumătate din celulele lobului anterior, fiind responsabile de secreţia hormonului de creştere. Efectele asupra organismului: anabolizant, determină creșterea sintezei de

proteine, ADN, ARN, crește glicemia și lipoliza; stimulează creșterea oaselor lungi prin intermediul factorului de creștere sintetizat local care inițiază și diferențierea condrocitelor (excesul determină gigantism)[6,15](fig. 8.6).

***-LTH- celulele secretă hormonul luteotrop sau lactotrof***. Sunt acidofile, de talie intermediară, ovalare. Reprezintă 20% din celulele lobului anterior. Ele cresc numeric în timpul lactaţiei. Prolactina controlează producţia de lapte[6,9].

***-ACTH- celulele*** secretă hormonul adrenocorticotrop, cortocotropina şi reprezintă 20% din celulele hipofizei anterioare. ACTH este un polipetid care poate fi scindat în mai multe molecule mari de peptide. Acestea sunt: lipotropinele implicate în reglarea metabolismului lipidelor; endorfinele (opioidele endogene) şi specii variate de hormoni melanocitostimulatori (MSH). Acestea din urmă explică hiperpigmentarea asociată cu creşterea excesivă a ACTH. Celulele sunt mici, rotund ovalare, cu granulele secretorii localizate periferic[6,7].

*Celulele lobului intermediar* conţin granule similare corticotropinelor, incluzând ACTH, două tipuri de MSH, endorfine şi lipotrofine. MSH iniţiază sinteza melaninei, responsabilă de pigmentaţia pielii[6,7.15].

**Neurohipofiza** (fig. 8.7) ***nu conține celule secretoare***, doar depozitează și eliberează doi hormoni: ***antidiuretic-ADH sau vasopresina şi ocitocina***, ambii cu acţiune directă asupra ţesutului neendocrin. Această regiune este formată din axonii nemielinizați care aparțin neuronilor secretori din nucleii supraoptic și paraventricular din hipotalamus. Acești neuroni au caracteristicile celulelor secretoare de proteine, respectiv neuroproteine (aglomerări de RER sub forma corpilor Nissl). Produșii de secreție sunt conduși pe calea filetelor nervoase și sunt ***depozitați în terminațiile*** axonale din lobul posterior, în structuri specifice numite ***corpi Herring***. La microscopul electronic corpii Herring sunt formați din granule de neurosecreție, delimitate de o membrană proprie. Eliberarea conținutului granulelor în capilarele fenestrate este urmată de distribuția lor în circulația sistemică. Cei doi hormoni sunt legați fiecare de câte o proteină numită neurofizină. ***Complexul hormon-neurofizină este sintetizat ca atare, fiind transportat şi depozitat la nivelul neurohipofizei***. Ulterior are loc proteoliza complexului urmată de separarea hormonului de proteina de legare specifică[6,7,14].

***Eliberarea acestor hormoni este determinată de impulsurile nervoase hipotalamice; procesul se numeşte neurocrinie sau neurosecreţie***. Axonii neuronilor nucleilor supraoptici stimulează secreția vasopresinei iar axonii neuronilor din nucleii paraventriculari stimulează secreția ocitocinei[2,15].

În lobul posterior se află și celule numite ***pituicite, similare ca structură şi funcţii celulelor neurogliale ale SNC.***

***Eliberarea hormonului antidiuretic*** este stimulată de creșterea presiunii osmotice a plasmei, ca urmare a ***deshidratării sau datorită hipernatremiei***; aceste modificări sunt ***detectate de celule osmoreceptoare ale hipotalamusului. Efectul eliberării ADH constă în creșterea permeabilității pentru apă a tubilor colectori renali***. Astfel se produce reabsorbția unei cantități mai mari de apă din urină. Vasopresina contribuie astfel la reglarea echilibrului osmotic la nivelul mediului intern

al organismului. Intr-o concentrație mai mare vasopresina poate determina contracția musculaturii netede a arterelor mici și a arteriolelor. La concentrații fiziologice vasopresina nu influențează tensiunea arterială[2,7]

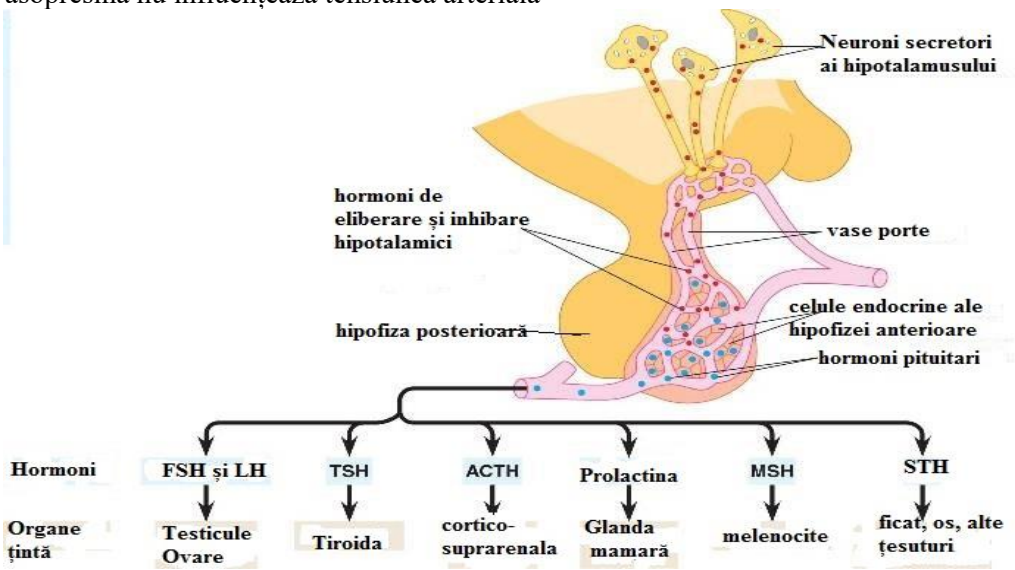



**Fig. 8.6 Hormonii secretați și eliberați de hipofiză[24].**

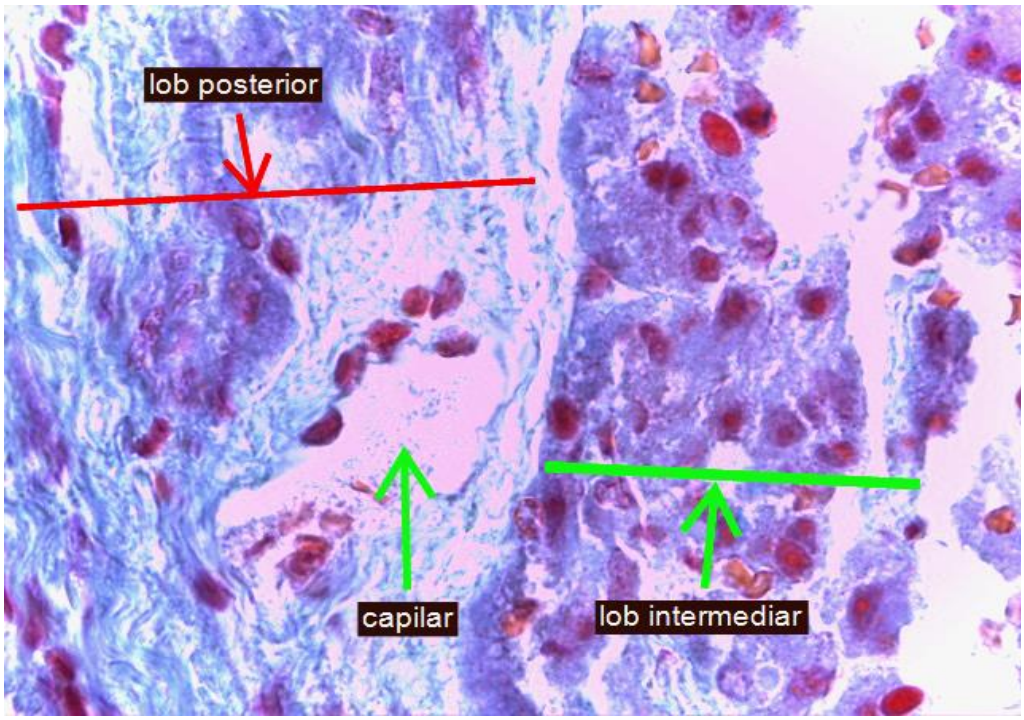



**Fig. 8.7 Hipofiza de vacă. Lobul intermediar și posterior. Col MH2x400**

***Ocitocina stimulează contracția celulelor mioepiteliale care înconjură acinii și canalele glandelor mamare în timpul lactației și contracția musculoasei uterului în timpul copulației și în travaliu.*** Stimularea secreției de ocitocina este favorizată de alăptare, dar și de distensia vaginului și a colului uterin. Stimulii periferici ajung la hipotalamus prin intermediul fibrelor nervoase aferente[2,6].

## 8.3 Epifiza

Epifiza este un organ mic, cu aspect de con de pin, şi ***reprezintă o evaginare a părţii posterioare a plafonului ventriculului al 3-lea cerebral*** (fig. 8.8). Glanda păstrează legătura cu hipotalamusul printr-o tijă scurtă, formată din fibre nervoase[1,18].

La reptile şi la vertebratele inferioare glanda pineală are rol de organ *fotoprotector* al pielii şi secretă *melatonină*, care acţionează asupra *melanotrofelor*, celule pigmentare asemănătoare melanocitelor de la mamifere, care colorează pielea în prezenţa luminii[2,3].

***Glanda pineală este acoperită de pia mater*** și este constituită din două tipuri de celule: ***pinealocite şi neurogliale sau astrocite***. Din structura piei mater se desprind septe conjunctive care însoțesc vase sanguine și fibre nervoase nemielinizate. Fibrele nervoase și capilarele sunt dispuse în jurul cordoanelor celulare și delimitează lobuli neregulați. ***Când pătrund în glandă fibrele nervoase își pierd teaca de mielină și se termină printre pinealocite realizând cu o parte din acestea sinapse. Terminațiile nervoase conțin numeroase vezicule de norepinefrină***[1,7].

***Pinealocitele sunt neuroni modificaţi***, aranjaţi în cordoane înconjurate de capilare fenestrate (fig. 8.9 ; 8.10 ). Au nuclei rotunzi, cu nucleoli proeminenţi, citoplasma granulară, slab bazofilă şi numeroase prelungiri fine, ramificate în apropierea vaselor sanguine terminându-se sub forma unor dilatații discoidale. ***Granulele citoplasmatice ale pinealocitelor conţin melatonină şi precursorul ei, serotonina***[2,7,15].

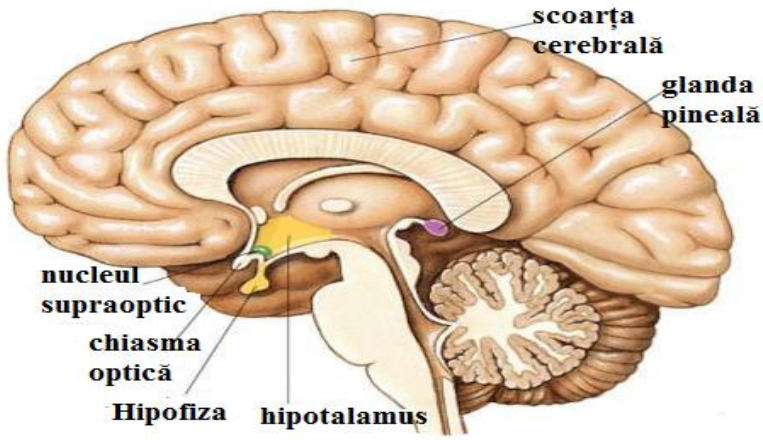



**Fig. 8.8 Topografia hipofizei epifizei[25].**

***Celulele neurogliale sunt similare astrocitelor din SNC*** şi sunt dispersate printre aglomerările de pinealocite asociate cu capilarele. Nucleii astrocitelor sunt alungiți colorați mult mai intens decât ai pinealocitelor, iar citoplasma prezintă numeroase prelungiri lungi. Sunt localizate între cordoanele de pinealocite și în regiunile perivasculare Odată cu înaintarea în vârstă, în epifiză apar corpusculi extracelulari bazofili, numiţi *nisip pineal* constituit din straturi concentrice de fosfaţi de calciu şi magneziu depuși pe o matrice organică[2,3.5].

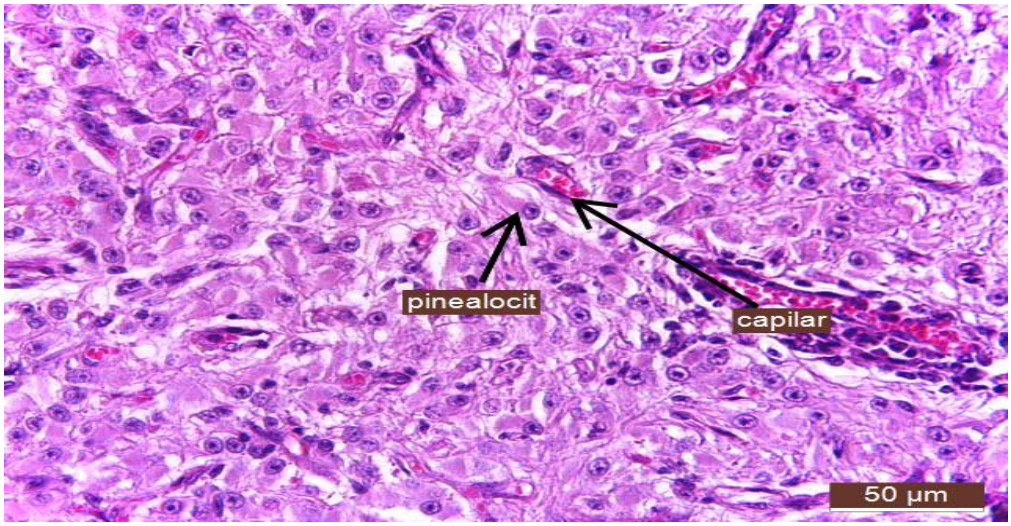



**Fig. 8.9 Epifiză de vacă. Col HEx400.**

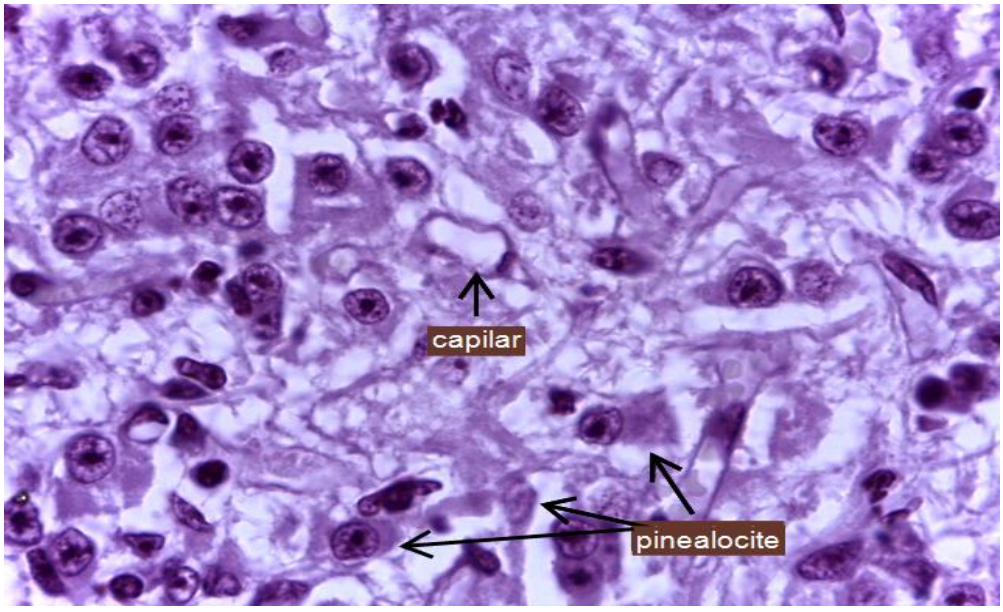



**Fig. 8.10 Epifiză de vacă. Col HEA x900**

***Hormonii secretaţi de epifiză sunt***:

***-androhalona cu efect antiandrogen*** și

***-melatonina, principalul hormon epifizar***. Secreţia este diminuată ziua şi accentuată noaptea.

*Precursorul melatoninei* este triptofanul. Informaţia captată de retină sub formă luminoasă este convertită în glanda pineală în semnalul chimic melatonină, care reglează ritmurile circadiene. Secreţia ei în timpul orelor de întuneric cauzează somnul.

Epifiza este asociată bioritmurilor având rol de mediator între variațiile ciclice care au loc în mediul extern și ritmicitatea proceselor desfășurate în organism. Melatonina semnalizează mediului intern alternanța ritmurilor circadiene și sezoniere, intervine și în reglarea funcțiilor mai multor sisteme ale organismului[1,2,13]. Alte funcţii: este implicată în reglarea sistemului imun şi în reproducţie.

## 8.4 Tiroida

Este o glandă endocrină situată în regiunea cervicală, în poziție anterioară laringelui, formată din doi lobi uniți printr-un istm la om. Se formează din ectodermul porțiunii inițiale a intestinului primitiv. ***Produce două tipuri de hormoni care conţin iod, reprezentaţi de: triiodtironină (T3) şi tetraiodtironină sau tiroxină (T4***).

Tiroida este singura glandă endocrină în care ***hormonii inactivaţi sunt depozitaţi în compartimentul extracelular, în centrul foliculilor, sub forma coloidului tiroidian (tireoglobulina) (fig. 8.11).***

***Glanda tiroidă este acoperită de o capsulă fibroasă***, care se extinde în glandă, divizând-o în ***lobuli***. Septele sunt formate din țesut conjunctiv neomogen, bogat în fibre de reticulină și însoțesc vasele sanguine, limfatice, nervii. Tiroida este foarte bine vascularizată prezentând o rețea de capilare sanguine și limfatice perifoliculare. ***Capilarele au endoteliu fenestrat facilitând astfel transportul molecular între celulele glandulare și lumenul capilarelor sanguine***[2, 6,19].

Unitatea morfofuncţională a tiroidei este ***foliculul tiroidian***, o structură sferică, compusă dintr-un ***epiteliu cubic***, sprijinit pe o membrană bazală, care delimitează o cavitate centrală care conține coloid extracelular. Diametrul foliculilor tiroidieni este variabil.

Printre foliculii tiroidieni apar celule mai mari, cu citoplasmă colorată deschis, numite ***parafoliculare,*** responsabile de secreţia ***calcitoninei.*** Acest hormon este secretat atunci când creşte concentraţia calciului în sânge, celulele secretoare având caracteristici structurale şi funcţionale similare cu celulele neuroendocrine***. Capilarele*** dintre aceste celule sunt de tip ***fenestrat. Pe secțiune histologică se pot vedea foliculi de diverse dimensiuni, cu epiteliu cubic (normofuncție), cilindric (hiperfuncție)*** sau pavimentos. Dacă predomină foliculii cu celule pavimentoase glanda este considerată în ***hipofuncție***[9,10].

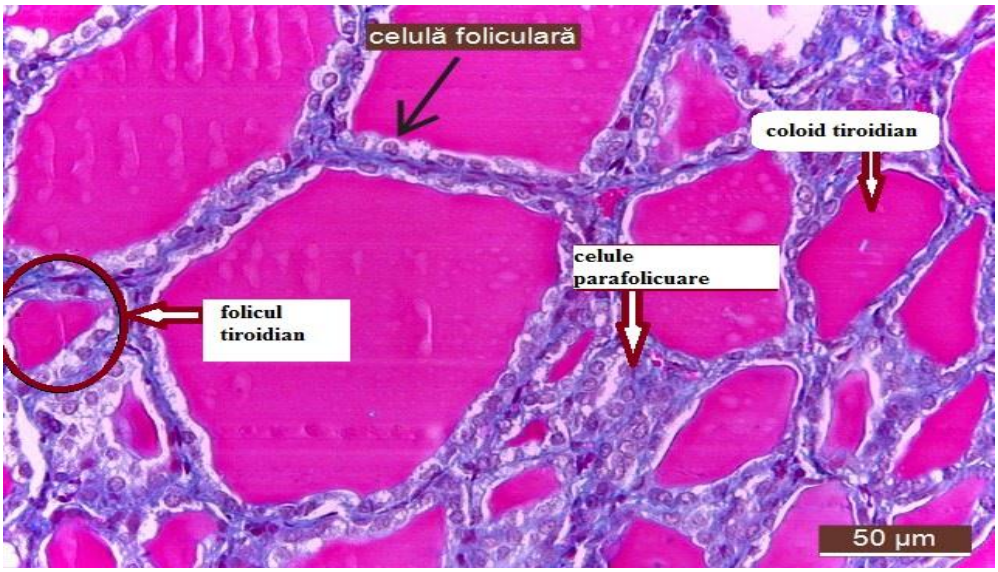


**Fig. 8.11 Tiroidă de vacă. Col HE x400**

La microscopul electronic celulele foliculare conțin un reticul endoplasmic rugos abundent, la baza celulelor, nucleu rotund, situat central sau supranuclear un complex Golgi mai puțin reprezentat, microgranule de secreţie, numeroși lizozomi şi fagozomi. Mitocondriile sunt dispersate în citoplasma celulelor[11,20]. ***Glicoproteinele numite tireoglobuline sunt sintetizate în RER, împachetate în aparatul Golgi şi eliberate în lumen prin exocitoză. Membrana bazală a celulelor foliculare prezintă numeroşi receptori pentru tireotropină (TSH). Secreţia tireotropinei este stimulată de expunerea la frig şi inhibată la căldură***[6,10].

Celulele foliculare ***preiau activ iodul din sânge***. Captarea iodului plasmatic se realizează prin intermediul unei proteine transportoare, situată în membrana bazo-laterală, numită cotranspotor de Na/I (*Na/I symporter, NIS*). Acesta transportă simultan doi ioni: de sodiu şi iod. Iodul plasmatic are un rol important în reglarea funcţiei tiroidiene; scăderea concentraţiei plasmatice determină creşterea cotransportorilor de Na/I şi implicit captarea iodului de către celulele foliculare[7,8]. ***După captarea iodului plasmatic acesta este oxidat sub acţiunea peroxidazei tiroidiene, apoi este transportat de un transportor anionic în lumenul folicular***.

In ultima etapa are loc ***iodurarea reziduurilor de tirozină*** din structura tireoglobulinei (din coloidul tiroidian) sub influenţa peroxidazei tiroidiene. Se formează ***monoiodtirozina şi diiodtirozina***, apoi în urma conjugării lor rezultă hormonii T3 şi T4, care intră în structura moleculei de tireoglobulină[6.7.8]. *În cazul carenței în iod tireoglobulina se acumulează excesiv în foliculi, rezultând guşa coloidă.*

***Celulele foliculare stimulate de TSH endocitează coloidul şi formează vezicule de endocitoză care se unesc cu lizozomii. Enzimele lizozomale hidrolizează tireoglobulina formând T3, T4, diiodtirozină şi monoiodtirozină, care sunt eliberate în citoplasma celulelor. Hormonii T3 si T4 liberi traversează membrana bazolaterală***

***a celulelor foliculare şi ajung în lumenul capilarelor sanguine***. Diiodtirozina şi monoiodtirozina sunt reţinute în celula folliculară şi sunt deiodurate sub acţiunea deiodinazei. Se formează iodul şi tirozina care sunt reutilizate de celulele foliculare. ***T4 reprezintă aproximativ 90% , fiind constituientul principal al secreţiei tiroidiene, deşi T3 acționează mai rapid şi mai puternic***[6,7].

Interfolicular sau în epiteliul folicular, există şi un alt tip de celule numite ***parafoliculare***, organizate sub formă de agregate. Acestea sunt mai mari decât celulele foliculare tiroidiene. La microscopul electronic celulele parafoliculare conţin reticul endoplasmic rugos redus, mitocondrii alungite, complex Golgi bine reprezentat şi numeroase microgranule care includ hormonul ***calcitonina (cu rol hipocalcemiant). Secreţia calcitoninei este stimulată de creşterea concentraţiei de calciu în plasma sanguină***[14]***.***

Activitatea de sinteză şi secreţie a glandei tiroide este dependentă de TSH, secretat de adenohipofiză. TSH stimulează etapele de sinteză şi eliberare a hormonilor tiroidieni, alungirea celulelor epiteliului folicular, reducerea cantităţii de coloid şi a dimensiunii foliculare. La rândul lor hormonii tiroidieni inhibă sinteza TSH, contribuind astfel la menţinerea concentraţiei normale a hormonilor T3 si T4.

***Hormonii tiroidieni, reglează metabolismul bazal, influențează creşterea şi maturarea ţesutului nervos, intervin în procesele de creștere și diferențiere celulară, modulează consumul de oxigen, sunt implicați în metabolismul proteinelor, lipidelor și carbohidraților*** [8,14].

*Calcitonina* scade nivelul calciului în sânge, prin inhibarea activității și reducerea osteoclastelor, implicit a ratei de decalcificare a osului şi prin stimularea activităţii osteoblastelor. Calcitonina determină creșterea excreției de calciu și ionilor fosfat prin urină.

*Controlul secreţiei de calcitonină este dependent de nivelul calciului din sânge şi independent de nivelul hormonilor pituitari şi paratiroidieni (parathormonul)*[3,8].

### 8.5 Glandele paratiroide

**Paratiroidele** sunt glande ovalare, asociate anatomic cu tiroida (fig. 8.12). Obişnuit apar sub formă de perechi, una anterior şi cealaltă posterior tiroidei. Originea embriologică este din a 3-a şi a 4-a pungă branhială. Secretă *parathormonul,* care reglează calciul şi fosforul din sânge.

Paratiroida este acoperită de o capsulă fibroasă, din care se desprind septe, care divid parenchimul în lobuli, formaţi din celule secretoare. Septele însoţesc vasele sanguine, limfatice şi nervii. ***Celulele glandei sunt de două feluri: principale şi oxifile, aranjate sub forma unor aglomerări*** (fig. 8.14).

Celulele principale sunt mici, cu nucleu central, rotund, bogat în eucromatină și citoplasmă clară sau eozinofilă. Sintetizează hormonul paratiroidian[3,4]. Funcția principală a acestui *hormon este de a crește nivelul calciului în sânge. Parathormonul se leagă de receptorii situați la nivelul osteoblastelor și inițiază secreția unui factor stimulator al osteoclastelor*. Acest factor ***determină proliferarea osteoclastelor și***

***crește activitatea de resorbție a matricii osoase calcificate urmată de eliberarea calciului în sânge.*** Creșterea ionilor de calciu în sânge inhibă sinteza parathormonului[7,14].

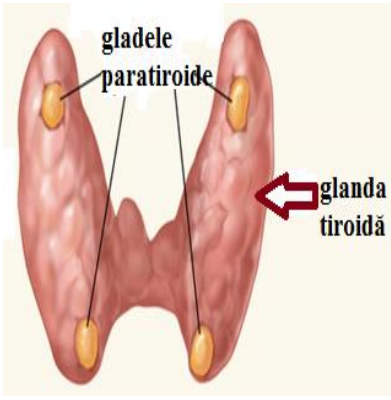



**Fig. 8.12 Tiroida și paratiroida[26]**

**Fig. 13. Structura histologică a tiroidei și paratiroidei de vacă. Col HEA x40**

In afara efectului hipercalcemiant, parathormonul are efect hipofosfatemiant, determină reducerea fosfatului plasmatic ca urmare a acțiunii asupra celulelor tubulare renale. ***Acesta reduce absorbția ionilor fosfat din filtratul glomerular și crește excreția acestora în urină***. De asemenea, parathormonul stimulează indirect creșterea absorbției calciului la nivelul tubului digestiv prin ***stimularea sintezei vitaminei D[7,8].***

Celulele oxifile sunt adunate în noduli și cu citoplasma intens eozinofilică (fig. 8.14; 8.15). Ele nu secretă hormoni. ***Adipocitele și celulele oxifile cresc numeric odată cu înaintarea în vârstă[15].***

Secreția și eliberarea hormonilor paratiroidieni depinde în primul rând de concentrația calciului în sânge și nu de hormonii hipofizari. Deoarece hormonul paratiroidian menține nivelul optim al calciului în sânge, glanda paratiroidă este esențială pentru viață. Funcția celulelor oxifile în paratiroidă este necunoscută.

Calcitonina produsă în tiroidă are un efect invers, inhibă resorbția matricei osoase, scăderea Ca în sânge și stimulează osteogeneza. Cei doi hormoni au un rol important în menținerea calcemiei în limitele fiziologice[6,14].

## 8.6 Suprarenala

Este o glandă endocrină mică, aşezată la polul anterior al fiecărui rinichi. La mamifere glanda este formată din două zone distincte: corticosuprarenală şi medulosuprarenală (fig.8.16).

**Corticosuprarenala** are origine embriologică similară gonadelor, din mezoderm iar medulosuprarenala derivă din creastele neurale, similar celulelor ganglionare simpatice. Ambele zone sunt formate din cordoane de celule, polarizate la capilare sanguine (fig. 8.17). ***Capsula care acoperă glanda este formată din țesut***

***conjunctiv dens din care se desprind septe subțiri care pătrund în parenchimul glandular. Stroma este formată din fibre de reticulină și are rolul de a susține celulele secretoare***[3,5].

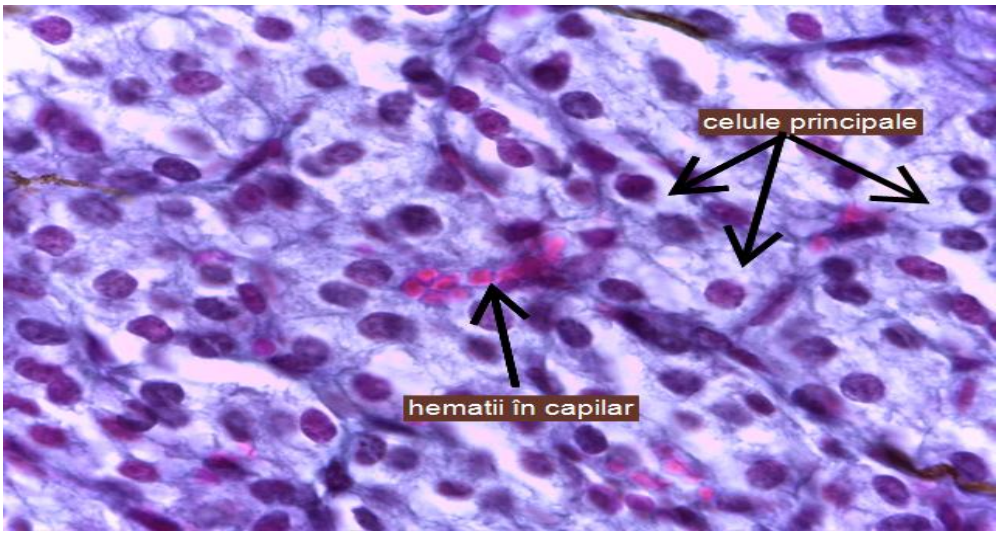



**Fig. 8.14 Paratiroidă de vacă. Col HEA x900.**

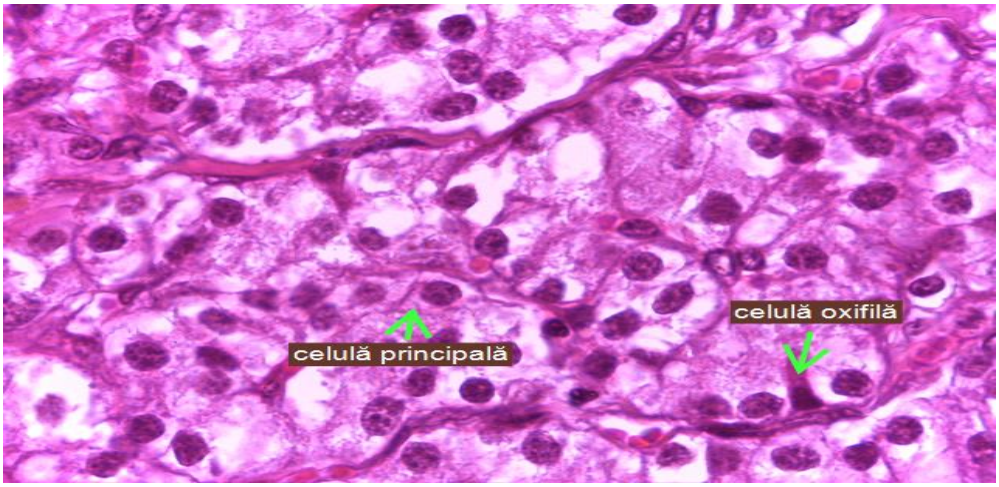



**Fig. 8.15 Paratiroidă de vacă. Col HE x900**

Secretă diverşi ***hormoni steroizi***, cu precursor comun ***colesterolul*** extras din sângele circulant, mai ales din lipoproteinele cu densitate mică (LDL); poate fi sintetizat și de novo pornind de la molecula de acetat (sub forma de acetil coenzimaA), la nivelul reticulului endoplasmic neted[6,7]. Colesterolul este transformat în hormoni steroizi specifici fiecarei zone, parțial în mitocondrii și în REN. Comparativ cu alte celule secretoare acestea nu-și depozitează produșii de secreție ci ***secretă hormoni doar când sunt stimulate***. Hormonii steroizi sunt molecule liposolubile cu greutate

moleculară redusă, care difuzează prin membranele celulare și nu sunt eliberați prin vezicule în procesul de exocitoză[3,15].

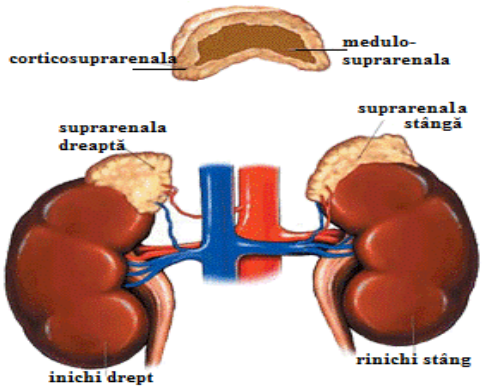



**Fig. 8.16. Topografia glandei suprarenale[27] .**

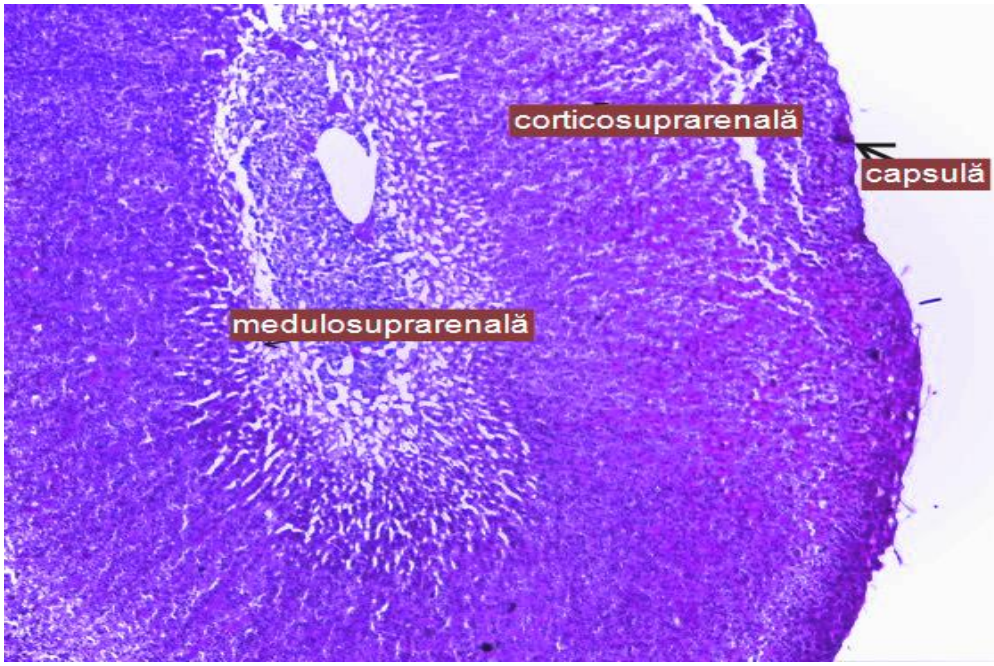



**Fig. 8.17 Suprarenala de iepure. Col HE x40**

În funcție de aspectul și aranjarea celulelor, corticosuprarenala poate fi subîmpărțită în trei straturi concentrice, distincte histologic şi funcțional***: glomerulată, fasciculată şi reticulată (fig. 8.18). Proporția celor trei zone la om este de 15%, 65% și 7% din volumul glandei[17,18].***

Hormonii steroizi sunt: *mineralocorticoizi, glucocorticoizi şi sexuali.*

***Suprarenala este acoperită de o capsulă. Imediat sub capsulă celulele sunt aranjate sub formă de arcuri (zona arcuată) la cal, câine, iepure (fig.8.19; 8.20).*** La

celelalte specii este denumită ***zona glomerulată*** și este formată din celule cilindrice sau piramidale organizate în cordoane compacte circulare, încojurate de trabecule delicate, conținând capilare cu diametru mare. Citoplasma celulelor secretorii conține mult REN şi numeroase mitocondrii. Picăturile de lipide, care constituie substratul de bază pentru sinteza hormonilor steroizi sunt mai reduse[3,4].

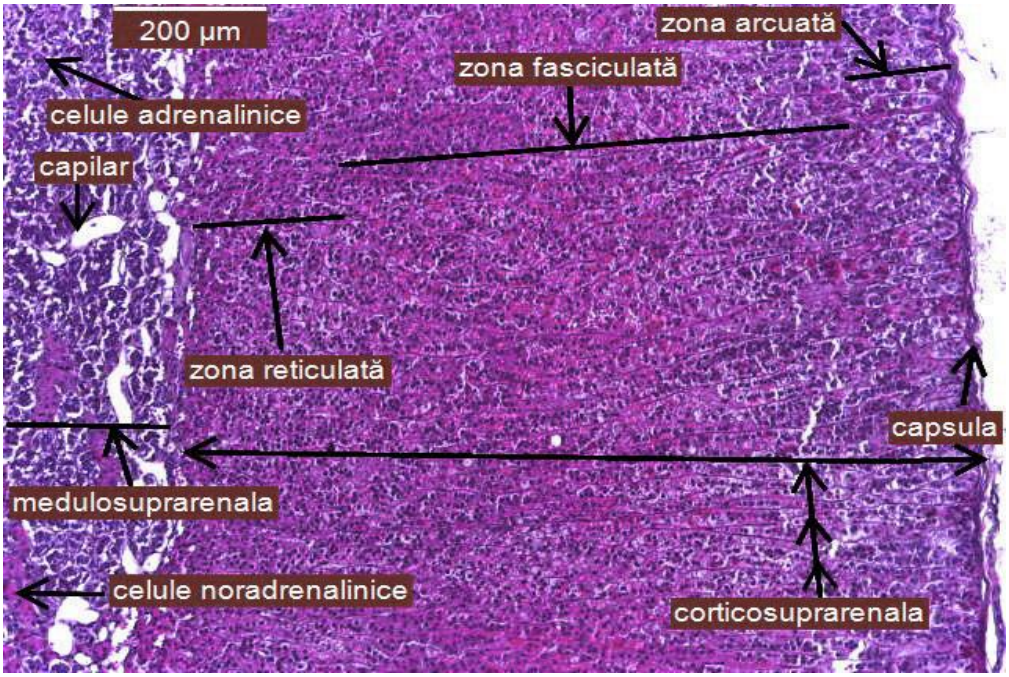



**Fig. 8.18 Suprarenală de iepure. Col. HE x100.**

***Celulele zonei glomerulate produc hormoni mineralocorticoizi, în primul rând aldosteron. Odată eliberat este inițiatorul căii renină-angiotensină, ca răspuns la scăderea presiunii sângelui arterial și a sodiului din plasmă.*** Aceste modificări sunt detectate prin aparatul juxtaglomerular (celulele juxtaglomerulare și macula densa) localizate în vecinătatea corpusculului renal[2,8].

***Aldosteronul are o influență majoră în echilibrul electroliților din lichidele corpului, acționând asupra tubului contort distal al rinichiului***. Funcția principală este de creștere a resorbției sodiului din filtratul glomerular prin celule în tubul contort distal și creșterea excreției de potasiu în urină. Ca urmare apa urmează sodiul, aceasta determină o creștere (reținerea) a volumului de lichid în circulație (patologic duce la apariția de edeme)[14,15].

Volumul crescut crește presiunea sângelui și restabilește balanța electroliților. ***Aldosteronul acționează și asupra mucoasei gastrice, a colonului, glandelor salivare și sudoripare unde determină creşterea sodiului şi deci reținerea apei***, acesta mărind volumul de lichid extracelular şi presiunea sângelui arterial. Secreţia aldosteronului este independentă de ACTH[6,15].

***Zona fasciculată*** este constituită din cordoane uni-sau bistratificate apropiate, aranjate radiar, perpendicular pe suprafata glandei, separate prin straturi de ţesut conjunctiv delicat, care conţin capilare largi (fig. 8.21). Celulele secretorii sunt poligonale, au citoplasma abundentă, slab colorată (fig. 8.22), bogată în REN, mitocondrii şi picături de lipide, care imprimă o culoare deschisă citoplasmei şi un aspect spongios, celule numite și ***spongiocite. Secretă hormoni glucocorticoizi, în special cortizolul, cu implicaţii importante în metabolism***[2.3.4].

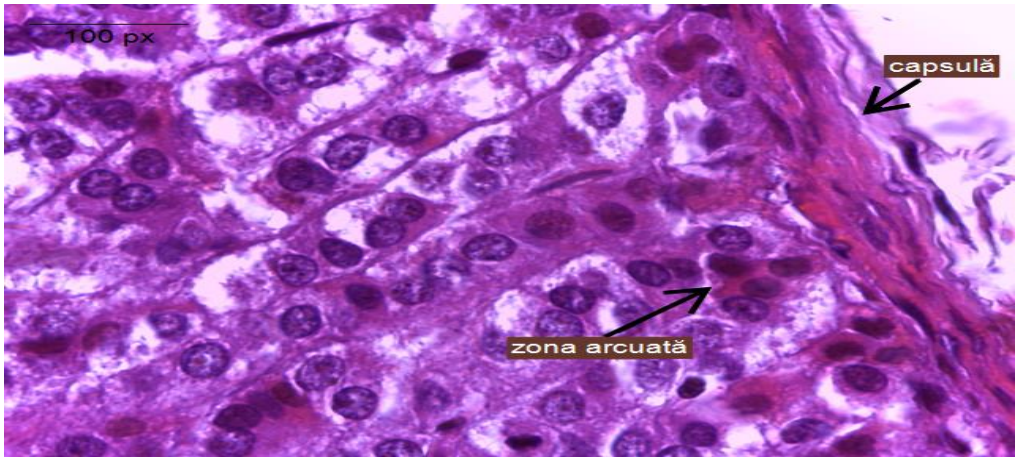



**Fig. 8.19 Suprarenală de iepure. Zona arcuată. Col. HE x900**

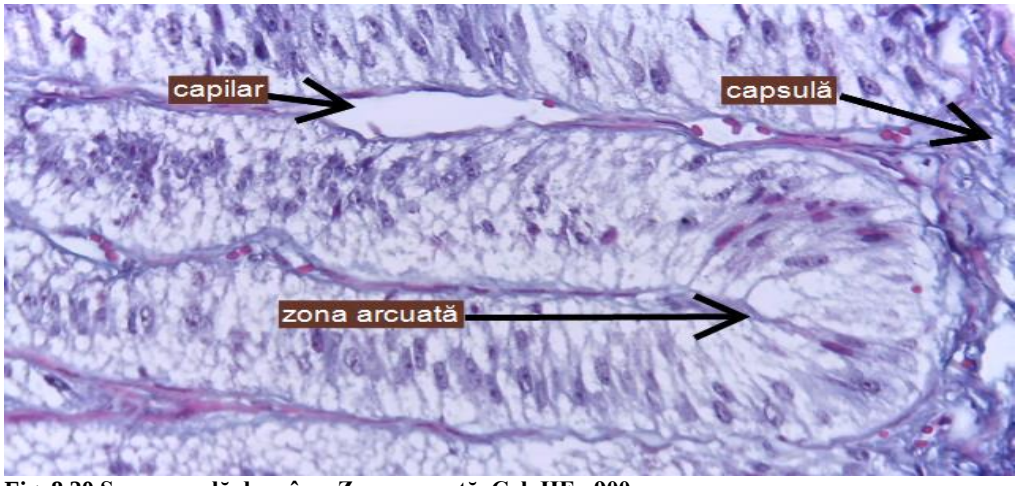



**Fig. 8.20 Suprarenală de mânz. Zona arcuată. Col. HE x900**

Glucocorticoizii sunt eliberați în circulația sângelui ca răspuns la stres. Acești ***steroizi stimulează metabolismul lipidelor, glucidelor și proteinelor, în special prin creșterea nivelului de glucoză în circulația sanguină***.

Glucocorticoizii intervin în metabolismul carbohidraților prin ***stimularea sintezei de glucoză din aminoacizi și acizi grași (gluconeogeneza) și prin convesia***

***glucozei în glicogen***. Acești hormoni au un rol important în creşterea nivelului glucozei în sânge (hiperglicemiant) şi creşterea glicogenului celular, reduc utilizarea celulară a glucozei. Efectul creșterii glucogenezei conduce la hiperglicemie sau menținerea unei concentrații normale a glucozei plasmatice în perioadele de inaniție și stres. Stresul prelungit poate duce la diabet. *La nivelul pielii, țesutului muscular şi adipos glucocorticoizii determină scăderea sintezei proteinelor și lipidelor dar și catabolizarea acestora.* ***Produșii rezultați în urma catabolizării, aminoacizii și respectiv acizii grași sunt preluați de hepatocite din sângele circulant și sunt utilizați în gluconeogeneză și sintezele proteice (produc îngrășarea).*** Glucocorticoizii au și ***efect imunosupresor datorită distrugerii limfocitelor circulante***, dar și prin inhibarea mitozei celulelor din organele limfocito-formatoare și prin controlul secreției citokinelor[6,7.14].

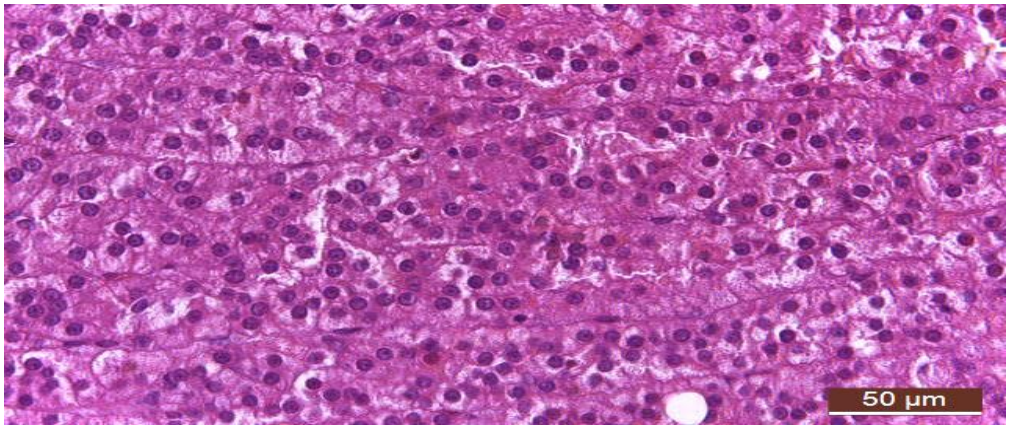



**Fig. 8.21 Suprarenală de iepure. Zona fasciculată. Col HE x400**

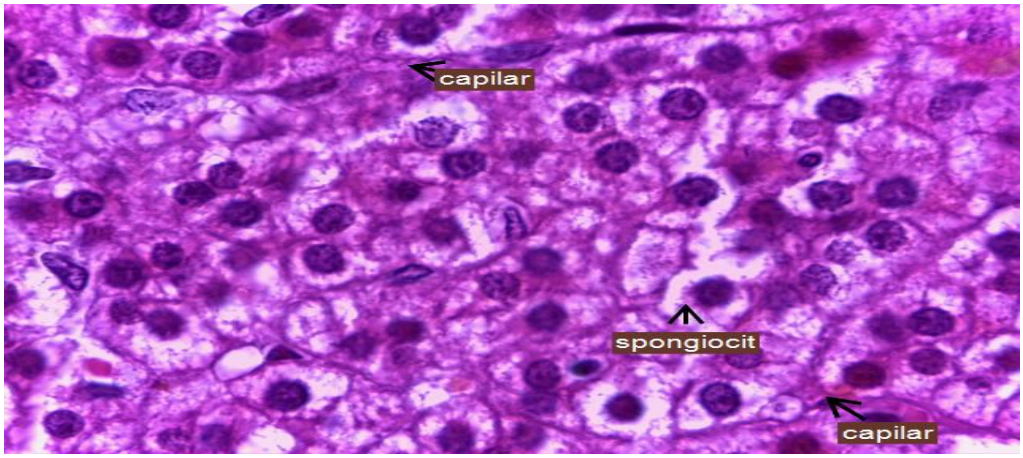



**Fig. 8.22 Suprarenală de iepure. Zona fasciculată. Col HE x900**

Secreţia glucocorticoizilor este controlată de hipotalamus, prin hormonii de eliberare ai corticotropinei (CRH) la nivelul eminenței mediane, care inițiază secreția hormonului adrenocorticotrop (ACTH, corticotropina) în lobul anterior al hipofizei. În

acest mod mai mulţi stimuli, insclusiv ***stresul iniţiază secreţia de glucocorticoizi***. În funcție de concentrație, aceștia exercită un efect inhibitor asupra secreției de ACTH; efectul inhibitor al glucocorticoizilor se exercită la nivel hipofizar și hipotalamic. Secreția de aldosteron este controlată de sistemul renină- angiotensină și ulterior de ACTH[2,3,14].

***Zona reticulată*** este cea mai interioară zonă a corticosuprarenalei. Este constituită dintr-***o reţea neregulată de cordoane ramificate, largi***. Celulele secretoare sunt mult mai mici decât ale zonei fasciculate (fig. 8.23). Zona reticulată ***secretă o cantitate mică de hormoni androgeni slabi*** care circulă sub formă sulfatată în sânge și devin activi după ce sunt ***convertiți în testosteron la nivelul țesuturilor țintă***[7,8]. Citoplasma celulelor secretoare de hormoni steroizi conţine multe picături de lipide (fig. 8.24), care stochează esterii de colesterol, numeroase mitocondrii cu creste tubulare neobişnuite, mari, aparat Golgi redus, REN dezvoltat.

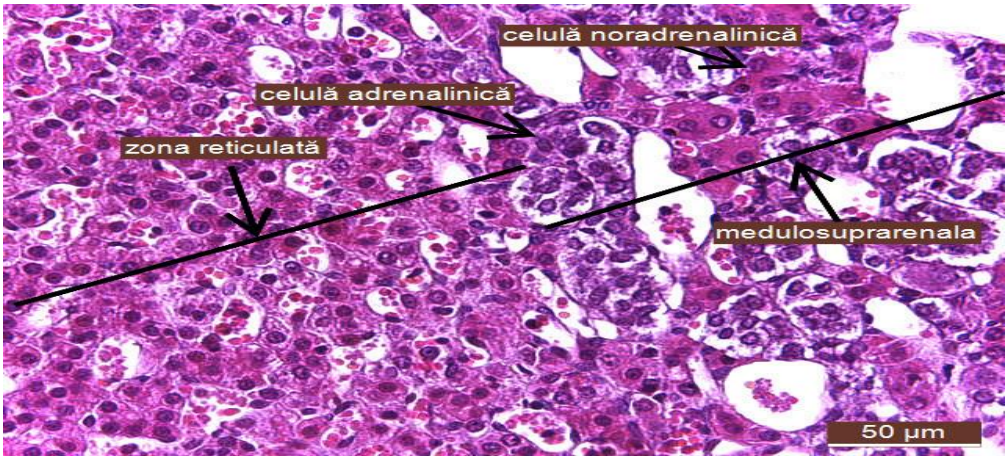



**Fig. 8.23 Suprarenală de iepure. Zonele: reticulată și medulosuprarenala. Col HE x400**

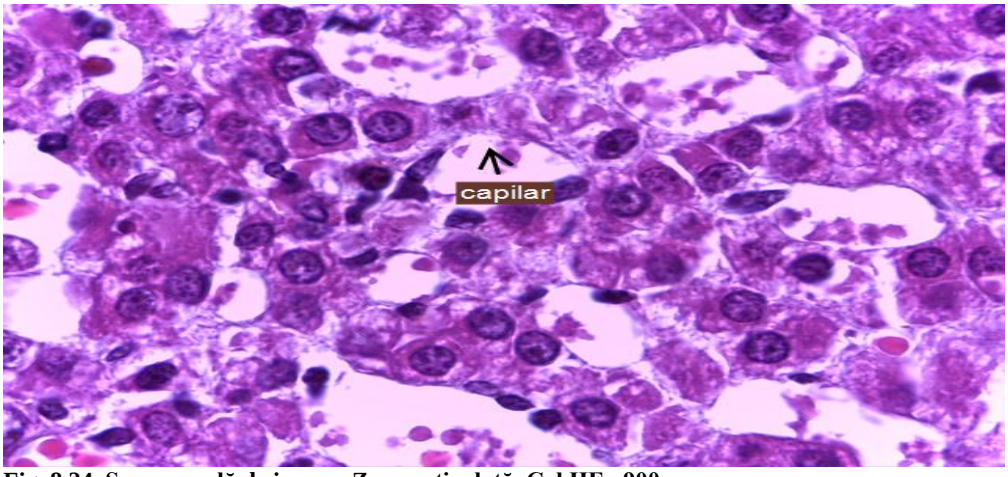



**Fig. 8.24 Suprarenală de iepure. Zona reticulată. Col HE x900**

Sinteza hormonilor steroizi debutează prin eliberarea esterilor de colesterol din picăturile de lipide. Moleculele de colesterol sunt transformate în hormoni sterozi, în REN, în colaborare cu mitocondriile.

Cu toate că celulele din zona reticulată sunt cunoscute ca fiind producătoare de hormoni sexuali sterozi, aceștia sunt mai puțin androgeni și au o semnificație fiziologică redusă[14].

***Medulosuprarenala are origine embriologică*** similară cu cea a sistemului nervos simpatic, din ***crestele neurale*** (ectoderm), dar poate fi considerată foarte specializată. ***Secretă catecolamine: adrenalina (epinefrina) şi noradrenalina (norepinefrină).***

Medulosuprarenala este formată din celule secretorii de ***adrenalină şi noradrenalină, sprijinite pe o reţea fină de reticulină,*** care conţine numeroase capilare largi și un număr redus de celule ganglionare parasimpatice (fig. 8.25). ***Astfel, celulele medulosuprarenalei pot fi considerate neuroni postganglionari simpatici care și-au pierdut axonii și dendritele în cursul embriogenezei și s-au diferențiat în celule secretoare[12,13].***

La microscopul electronic se pot diferenția două tipuri de celule: unele secretoare de adrenalină, a căror granule au dimensiuni mici, au electrono-densitate redusă și altele secretoare de noradrenalină, cu granulele de dimensiuni mai mari, cu electrono-densitate crescută. În aceste granule sunt depozitați hormonii sintetizați. ***Adrenalina reprezinta circa 80% din secreția de catecolamine a medulosuprarenalei***.

Celulele secretoare de adrenalină au nuclei mari, citoplasmă granulară, intens eozinofilă comparativ cu celulele zonei reticulate. Celulele care conţin noradrenalină sunt colorate mult mai intens decât cele adrenalinice. Majoritatea celulelor medulosuprarenalei care sintetizează adrenalină pot sintetiza şi noradrenalină, prin adiția unui grup N-metil. Enzimele responsabile pentru această conversie sunt stimulate de cortizol[6,7].

Investigaţiile recente arată că ***medulosuprarenala este responsabilă și de secreţia enkefalinei şi a peptidelor opioide, implicate în controlul durerii[6]***.

Granulele din citoplasma celulelor medulosuprarenalei oxidează sărurile de crom şi se colorează în maron, de aceea se mai numesc celule *cromafine*.

Secreţia catecolaminelor de către celulele medulosuprarenalei este controlată de neuronii preganglionari ai sistemului nervos simpatic. Celulele medulosuprarenalei sunt activate în stres emoțional acut, cauzând eliberarea adrenalinei și noradrenalinei care pregătesc individul pentru apărare[15].

*Adrenalina eliberată se fixează pe receptorii adrenergici, situaţi în special la nivelul miocardului, vaselor sanguine, bronhiilor, muşchilor viscerali şi scheletici. Determină intensificarea metabolismului, iniţierea glicogenolizei în ficat şi în muşchii* scheletici, furnizând un supliment de energie în perioada de stres. *Răspunsul constă în creșterea frecvenței bătăilor cardiace, a debitului cardiac, intensificarea circulației sângelui și eliberarea masivă de glucoză în rețeaua sanguină din ficat pentru un surplus de energie. Catecolaminele produc energie, utilizată la maxim în efortul pentru a depăși stresul[6,7,15]*.

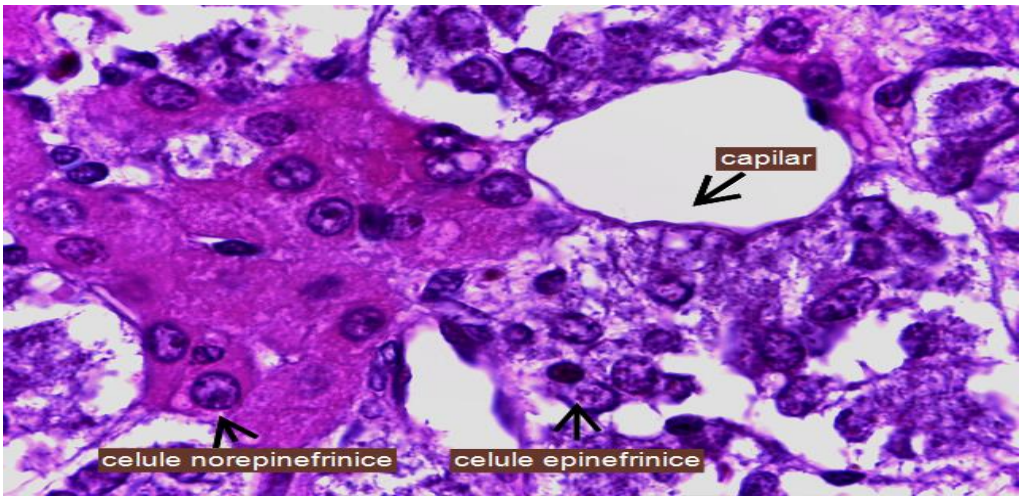



**Fig. 8. 25 Suprarenală de iepure. Zona reticulată şi medulosuprarenala. Col HE x900**

***Secreţia catecolaminelor este controlată direct de SN simpatic. Funcţia medulosuprarenalei în condiţii de stres este suplimentată de SN simpatic.***

***Vascularizaţia suprarenalei***. Glanda este irigată prin artere suprarenale inferioare, medii şi superioare, care formează plexuri imediat sub capsulă. Acestea realizează o reţea anastomotică de capilare sinusoide subcapsular, care coboară printre cordoanele de celule ale zonei fasciculate şi mai profund în zona reticulată. Acestea converg în venule mici, care sunt drenate de vena centrală a medulosuprarenalei[8].

***Topografia suprarenalei la păsări*** este similară cu a mamiferelor, respectiv la polul cranial al rinichilor (fig. 8.26).

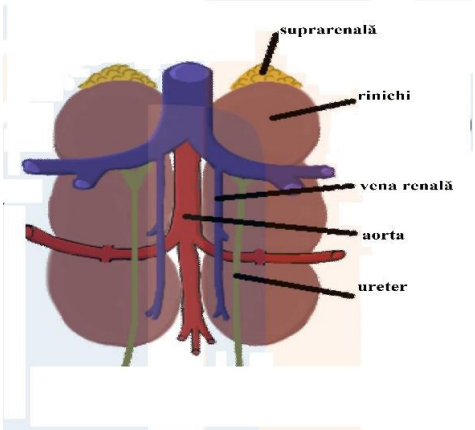



**Fig. 8.26 Suprarenalele la păsări [27].**

Celule corticosuprarenelei au aspect columnar, deschis colorate, realizează grupuri care se întrepătrund cu cele ale medulosuprarenelei. Celulele

medulosuprarenalei sunt poligonale, mici prezentând un nucleu central (fig. 8.27; 8.28).

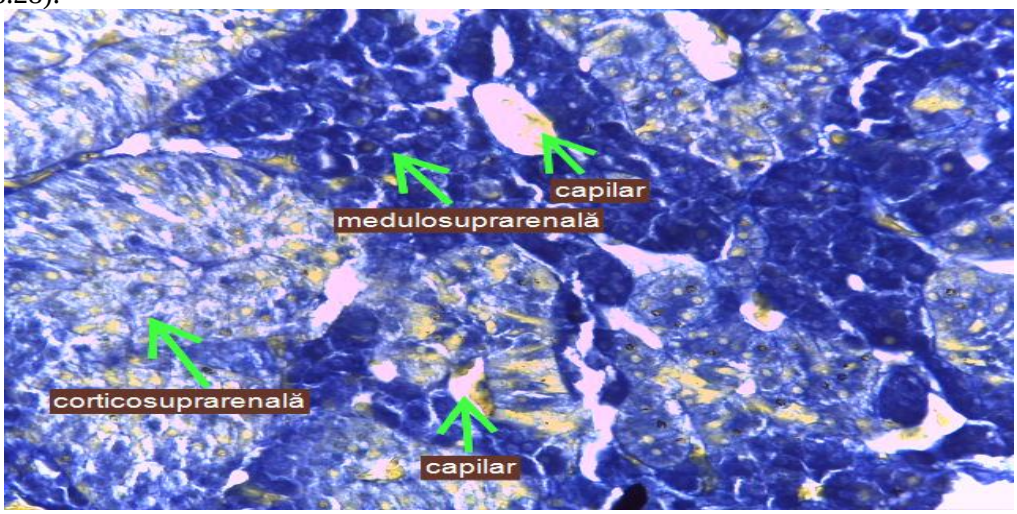



**Fig. 8.27 Suprarenala de găină. Col Noveli x400**

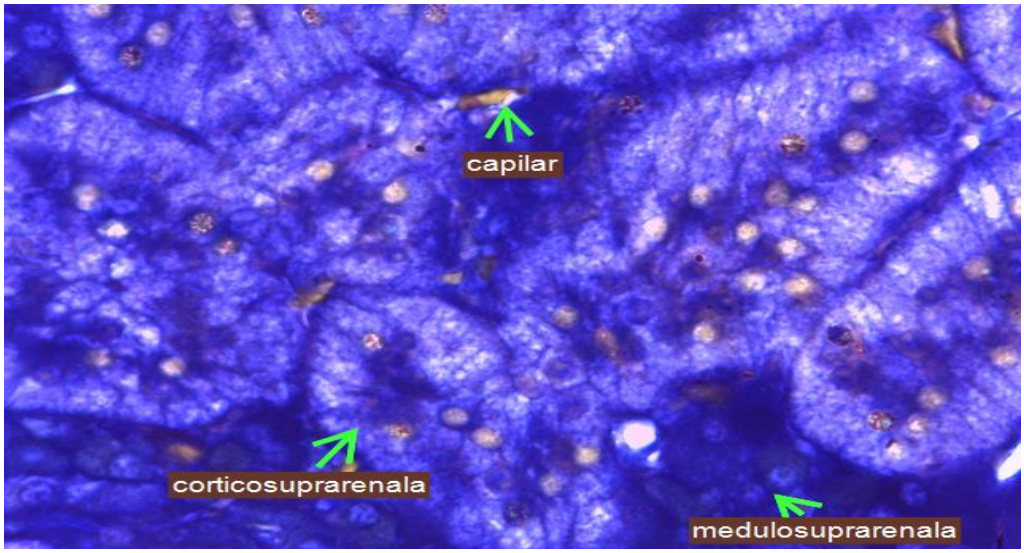



**Fig. 8.28 Suprarenala de găină. Col Noveli x900**

***Celule corticusuprarenalei sintetizează trei hormoni*** :

***-corticosteron*** care facilitează metabolismul lipidelor și carbohidraților, degradarea proteinelor, având un rol important în reacția la stres a păsărilor;

***-aldosteronul*** determină creșterea reabsorbției și retenției sodiului.

***- 8-hidrocorticosteronul*** cu funcție neelucidată.

***Medulosuprarenala sintetizează 2 hormoni***:

***-norepinefrina*** implicată în metabolismul lipidelor și

-***epinefrina*** care controlează presiunea sângelui[19].

### 8.7 Pancreasul endocrin

În timpul dezvoltării embrionare celulele endocrine migrează de la sistemul canalicular şi formează aglomerări rotund-ovalare de celule, izolate, polarizate la capilare, numite ***insule Langerhans*** (fig. 8.29). Acestea sunt inserate printre acinii seroşi ai pancreasului exocrin. *Majoritatea insulelor Langerhans au un diametru de 100-200µm şi conţin câteva sute până la 3000 de celule*, sprijinite pe o reţea fină de reticulina, conţinând numeroase capilare fenestrate. Fiecare insulă este delimitată de o capsulă subțire formată din fibre de reticulină[2,4].

Hormonii secretaţi sunt diferiţi, de tip polipeptidic, mai importanţi fiind **insulina** şi **glucagonul.** Aceştia joacă un rol important în metabolismul hidrocarbonatelor.

Celulele endocrine sunt mici, cu citoplasmă granulară, colorată pal, în contrast cu celulele acinilor glandulari din jurul insulei, colorate închis. Prin colorațiile imunohistochimice au fost evidențiate patru tipuri de celule A, B, D si E sau α, β. ***Celulele α (20%)*** sunt secretoare de ***glucagon***, ***tipul β (70%) secretă insulina***, tipul D (5%) secretă somatostatina și ***tipul F,*** sunt mai rare și secretă un polipeptid pancreatic. Aceste celule au caracteristicile celulelor secretoare de proteine inluzând: ***motilina, serotonina şi substanţa P***[2,7,8].

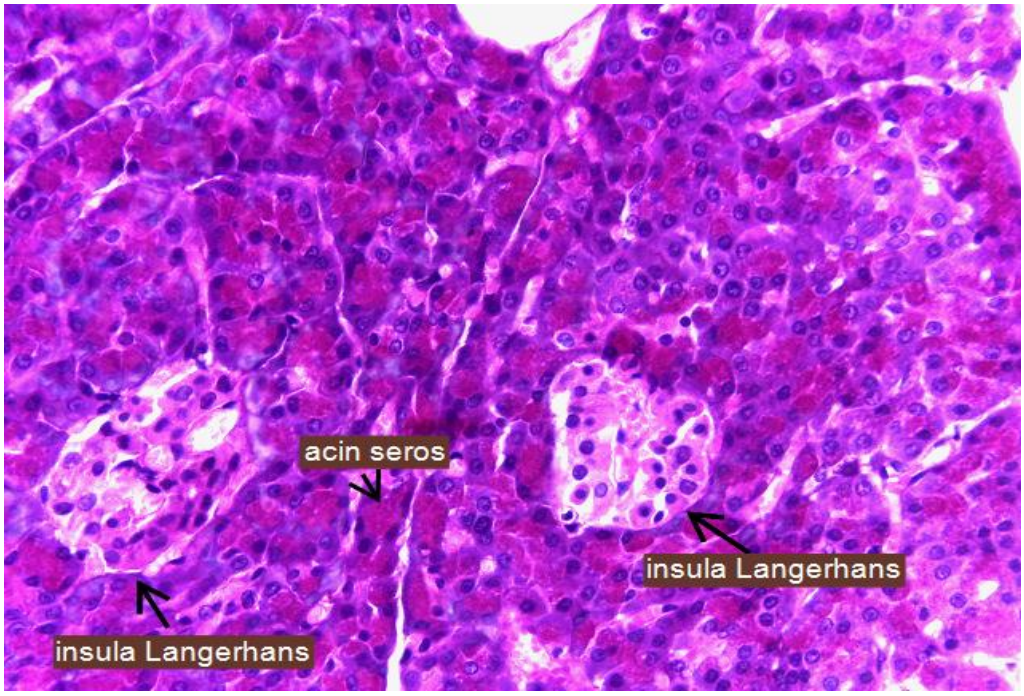



**Fig. 8.29 Pancreas de pisică. Structura histologică. Col HE x400.**

Celulele endocrine dar și capilarele sanguine care intră în structura insulelor Langerhans sunt inervate de fibre nervoase vegetative. Aproximativ 10% din celulele insulelor Langerhans vin în contact direct cu terminații nervoase simpatice și parasimpatice, care controlează secreția acestora.

Fiecare insulă este irigată prin mai mult de 3 arteriole, care se ramifică într-o reţea de capilare fenestrate, în care sunt eliberaţi hormonii produşi în celulele insulei. Sângele este drenat prin aproape 6 venule, care trec printre acini la vena lobulară[3,4.6].

*Insulina iniţiază preluarea glucozei de celule, în special de hepatocite, muşchii scheletici şi ţesutul adipos, scăzând astfel concentraţia glucozei în plasmă (promovează scăderea glicemiei). Lipsa insulinei determină diabet zaharat.*

Insulina este sintetizată în RER, ca o proteină mică, numită *preproinsulină*, care va fi clivată pentru a forma *proinsulina*. Aceasta este clivată din nou în aparatul Golgi, pentru a forma *insulina,* care este împachetată cu o cantitate mică de proinsulină (neclivată), în granule secretorii acoperite de membrane, care rămân în citoplasmă până când celula este stimulată şi secreţia este exocitată[6,7,14].

**Glucagonul** are efect metabolic opus insulinei. Acționează asupra mai multor țesuturi și eliberează energia stocată în depozitele de glicogen și lipide prin glicogenoliză și lipoliză; prin aceste mecanisme crește nivelul glucozei plasmatice.

**Somatostatinul**, alături de funcţiile gastrointestinale, inhibă secreţia de glucagon şi insulină prin acțiune paracrină locală.

**Secreția celulelor F** se pare că ar fi implicată în controlul secreției gastrice și a pancreasului exocrin[6,7].

### 8.8 Sistemul neuroendocrin difuz

***Este format din celule endocrine, dispuse difuz în mucoasa tractusului gastrointestinal, respirator şi urogenital, în grupul de celule secretoare de renină, din aparatul juxtaglomerular din rinichi şi celulelor chemoreceptoare de la nivelul carotidei.***

Caracteristicile structurale şi funcţionale sunt:

-celulele produc amine şi peptide, cu activitate asemănătoare hormonilor şi neurotransmiţătorilor;

-posedă vezicule sinaptice asemănătoare structural cu veziculele neurosecretoare;

-produşii de secreţie sunt eliberaţi prin exocitoză, ca răspuns la stimulii externi;

***-produşii de secreţie includ mai mult de 20 de peptide diferite: serotonina, calcitonina, bombensina şi leu-enkefalina, gastrina, secretina, enteroglucagon, substanţa P, peptide vasoactive intestinale, polipeptide inhibitoare gastrice, colecistokinină***[2,3,4,6]etc.

Celulele neuroendocrine au formă piramidală, cu polul apical spre lumen, cu numeroşi microvili (care primesc stimuli) şi baza celulelor legată de membrana bazală.

Granulele secretorii sunt situate în citoplasma bazală, de unde sunt eliberate în spaţiul extracelular şi difuzează în capilarele din *lamina propria*.

Modul de acţiune al acestor substanţe este diferit: au acţiune locală, fiind numite şi mediatori locali; la distanţă faţă de locul de origine şi al treilea mecanism este similar neurotransmiţătorilor (acţiune neurocrină), în legătură cu SN vegetativ (gastrina, peptidele intestinale vasoconstrictoare, colecistokinina şi altele).

*Celulele neuroendocrine din mucoasa tractusului gastrointestinal sunt localizate de la baza glandelor Lieberkühn, până la vârful vilozităţilor intestinale. Celulele situate în lumenul tractusului digestiv sunt receptive la conţinutul gastrointestinal, iar cele localizate mai profund sunt receptive la schimburile locale cu ţesutul înconjurător*[2,3,5].

Pentru punerea în evidenţă a acestor celule se utilizează săruri de crom sau argint. Celulele care reduc argintul se numesc *argentafine*, iar cele care absorb argintul sunt *argirofile*.

Tractusul respirator inferior conţine celule endocrine secretoare de peptide, care sunt probabil implicate în reglarea mediatorilor autonomi locali.

**BIBLIOGRAFIE**


**1.Arendt J. -1995**. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland, ed 1. London. Chapman & Hall,

**2. Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brazil

**3. Banks W.J. -1993**. Applied Veterinary Histology. 3-rd ed., Mosby Year Book, St Louis,

4. **Caceci T,** 2015, *Doctor C's On Line Histology*, Electronic textbooks**,** http://www.doctorc.net/

**5. Cotea C. –2014**. *Histologie specială*. Ed. Tehnopress, Iaşi

**6. Eroschenko VP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ 10th edition. Lippincot Williams and Wilkins

**7 Junqueira L, Carneiro J, 2008**. Basic Histology. 11 th edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

**8. Marieb EN; Hoehn K -2012**. Human anatomy & physiology, 9th ed. Pearson.

**9. Maton JA, Hopkins J, McLaughlin CW, Johnson S, Warner MQ, LaHart D, Wright JD, 1993,** *Human Biology and Health*. Prentice Hall, New Jersey, USA.

**10. Ross MH, Wojciech P,** 2011, *Histology. A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins

**11. Samuelson DA -2007.** *Textbook of veterinary histology* St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier

**12. Singh I,** 2002, *Textbook of Human Histology with Colour Atlas*, fourth edition. – Jaypee Brothers Medical, New Delhi, India

**13. Solcan Carmen- 2011**. Histologie, Ed. Performantica, Iaşi

**14**. **Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier

**15**. Endocrinology: Tissue Histology. University of Nebraska at Omaha.

**16**. https://www1.udel.edu/biology/Wags/histopage/colorpage/cen/cen.htm

**17**. http://cal.vet.upenn.edu/projects/histo/Labendocrineend.htm

**18**.http://www.auburn.edu/academic/classes/zy/hist0509/html/Lec10Endocrineorgans.htm

**19.** http://www.poultryhub.org/physiology/body-systems/endocrine-system/

**20.** http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/endocrines/endocrin.htm

**21**.https://biology.stackexchange.com/questions/36453/why-is-the-pituitary-gland-located-in-the-brain

**22**. http://e-skola.biol.pmf.unizg.hr/odgovori70.htm

**23**. http://bio1152.nicerweb.com/Locked/media/ch45/adenohypophysis.html

**24**. http://www.endocrinopedia.info/2015/07/ce-este-epifiza-glanda-pineala.html

**25**. http://www.mymed.ro/partiroidele.html

**26**. https://sanatate.bzi.ro/hormonii-secretati-de-glandele-suprarenale-5845

**27.** http://www.poultryhub.org/physiology/body-systems/excretory-system/

## 9. SISTEMUL GENITAL MASCULIN

Sistemul genital masculin poate fi divizat în patru compartimente funcţionale majore (fig. 9.1):

***-testicule*** sau glandele mixte, organe pereche, situate în sacul scrotal, responsabile de producerea gameţilor masculi (spermatozoizi) și a testosteronului;

***-sistem pereche de canale eferente, epididimare, canale deferente şi ejaculatoare,*** care colectează, stochează şi conduc spermatozoizii de la fiecare testicul. Canalul ejaculator converge cu uretra, de unde spermatozoizii sunt ejaculaţi în tractusul genital femel în timpul copulaţiei.

***-glandele seminale şi prostata***, care secretă lichidul nutritiv şi cu rol de lubrefiere, numit lichid seminal. Sperma este formată din spermatozoizi și secreția căilor spermatice și a glandelor anexe.

***-o pereche de glande accesorii*** bulbouretrale sau Cowper secretă lichidul care lubrefiază uretra pentru a trece sperma în timpul ejaculării[2,3,4].

***-penisul, organul copulator***.

În timpul migraţiei din cavitatea peritoneală testiculul este acoperit de un strat al peritoneului. În sacul scrotal este aproape complet înconjurat de ***un strat dublu mezotelio-fasciculat, numit tunica vaginală, cu structură asemănătoare peritoneului***. Aceasta este formată dintr-un strat de celulele mezoteliale secretoare, a căror secreţie are rol de lubrefiant, permiţând testiculului mişcări libere în sacul scrotal[8,9].

Stratul visceral al tunicii vaginale acoperă albugineea sau capsula testiculară.

***Albugineea*** este formată din ***fibre de colagen, orientate***. La nivelul feței posterioare, aceasta se îngroașă și formează ***mediastinul testicular***, din care se desprind septe conjunctive, care împart testiculul în 250-300 lobuli, de formă piramidală[17,18] (fig. 9.2). Uneori septele pot fi incomplete existând o comunicare între lobuli. ***În interiorul fiecărui lobul se află 1-4 tubi seminiferi foarte pliaţi, în care se produc spermatozoizii. Printre tubii seminiferi se află țesut conjunctiv lax care însoțește vase sanguine, limfatice, filete nervoase și celule interstițiale Leydig. In tubii seminiferi se formează spermatozoizii iar celulele glandei interstițiale sintetizează hormonii androgeni[1,4,11].***

În fiecare lobul tubii seminiferi se reunesc în câte un tub drept. ***Tubii drepţi constituie reţeaua testiculară (rete testis) şi se continuă cu 15-20 canale mici*** ce structurează canalul eferent sau conurile eferente, care conduc spermatozoizii la epididim, la polul posterior al testiculului.

Epididimul este un tub foarte sinuos, care formează o masă compactă, extinsă în jos pe întreaga lungime a suprafeţei posterioare a testiculului. La polul inferior al testiculului epidimul se continuă cu canale deferente relativ scurte[3,4,5].

***Gametogeneza*** reprezintă procesul de producere a gemeţilor. În toate celulele somatice, în urma diviziunii celulare (mitozei) se formează două celule fiice, fiecare

identică genetic cu celula mamă. Celulele somatice conţin un număr diploid de cromozomi, care funcţionează ca pereche omoloagă.

***Fiecare gamet conține jumătate din numărul cromozomilor diploizi***, câte un reprezentant al fiecărei perechi. Această jumătate complementară a numărului cromozomilor constituie setul haploid.

Producerea celulelor haploide implică o formă unică a diviziunii celulare numită ***meioză, care se desfăşoară numai în gonade, în timpul formării gameţilor***. Meioza implică două cicluri de diviziune celulară, dintre care numai prima este precedată de duplicarea cromozomilor. Astfel, ***dintr-o celulă*** care a suferit meioza se ***formează 4 gameţi haploizi***. La mascul, fiecare din aceşti 4 gameţi suferă o ***dezvoltare morfologică şi se formează spermatozoizii maturi***. ***La femele*** însă, are loc o distribuţie inegală a citoplasmei; astfel ***în timpul meiozei rezultă un gamet, care câştigă aproape toată citoplasma de la celula mamă în timp ce alte 3 celule nu obţin aproape deloc citoplasmă. Gametul mare, matur, formează ovulul, iar celelalte 3 celule sunt numite corpi polari şi degenerează***[8,15]**.**

Celulele germinative primitive ale masculului, ***spermatogoniile*** sunt prezente într-un număr mic în gonadele mascule înainte de maturitatea sexuală. ***După pubertate spermatogoniile se multiplică continuu prin mitoză,*** urmată de o aprovizionare cu celule care vor suferi meioze, pentru a forma gameţi masculi[4,6]**.**

Celulele germinative femele, numite ***oogonii,*** spre deosebire de cele mascule ***se multiplică prin mitoză numai în timpul dezvoltării fetale,*** constituind populaţia de celule care la pubertate vor suferi meioza, în vederea formării gameţilor femeli, respectiv ovule[14,15].

### 9.1 Tubii seminiferi

***Tubii seminiferi au o lungime de 0,30-1,50m și un diametru de 150-250µm. Diametrul tubilor se îngustează și se continuă cu tubii drepți care sunt mai scurți. Tubii drepți realizează legătura dintre tubii seminiferi și rete testis. Din rete testis se desprind 10-20 de canale eferente care fac legătura între această rețea și porțiunea anterioară a epididimului***[1,3]**.**

Tubii seminiferi sunt foarte încolăciţi şi căptuşiţi de un epiteliu stratificat, numit și ***epiteliu germinativ*** sau seminifer constituit din două populaţii celulare distincte:

-***celule nespermatogene, Sertoli***, cu rol de suport şi de nutriţie pentru spermatozoizi;

-***celulele seriei spermatogene,*** dispuse pe 4-8 straturi, aflate în diferite stadii de diviziune mitotică și meiotică pentru formarea spermatozoizilor (spermatocitogeneza) şi în procesul final de diferențiere numit spermiogeneză.

Tubii seminiferi sunt înconjuraţi de o membrană bazală bine individualizată și la exterior o teacă de țesut fibros formată din fibroblaste, dispuse pe mai multe straturi. ***Stratul intern care aderă la membrana bazală a epiteliului conține celule mioide cu caracteristicile fibrelor musculare netede.*** În spaţiul interstiţial dintre tubii seminiferi

se află ***celulele endocrine Leydig***, singure sau în grup, într-o rețea de țesut conjunctiv delicat[7,14](fig. 9.3). ***Celulele Sertoli prezintă un compartiment bazal şi unul luminal***.

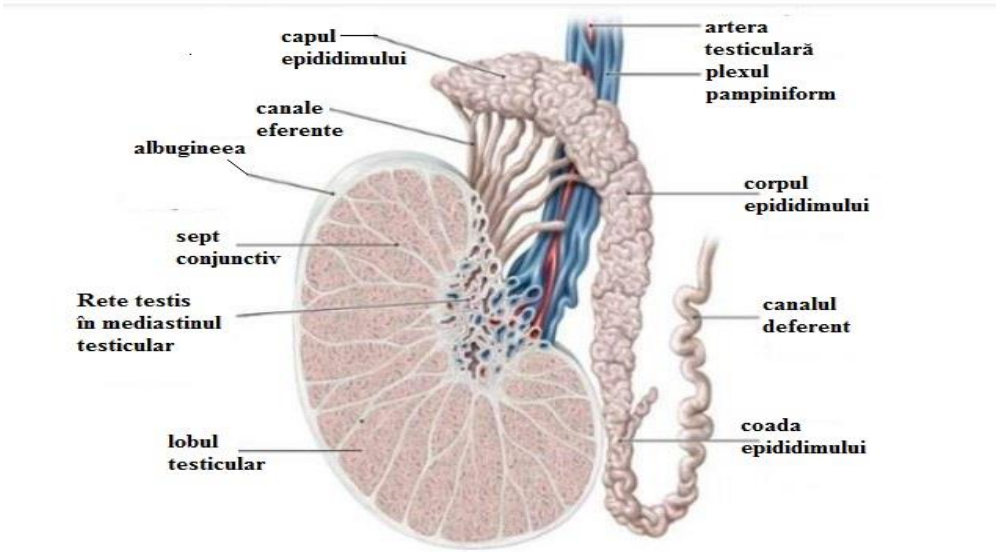



**Fig. 9.1 Organizarea generală a testicului și epididimului[19].**

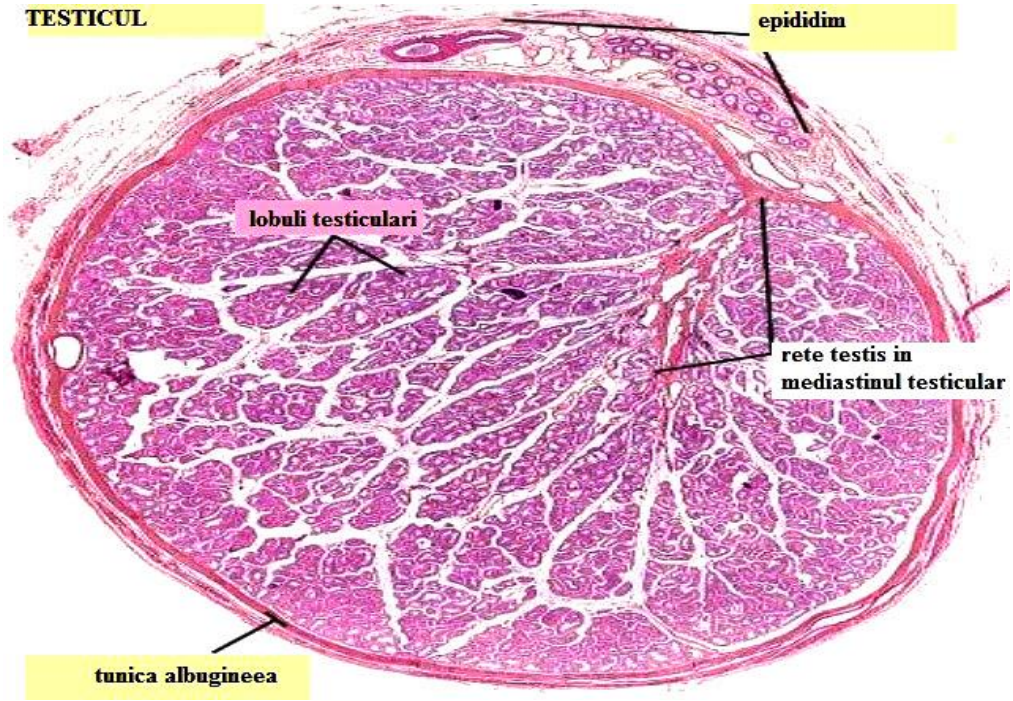



**Fig. 9.2 Structura histologică a testicului[20].**

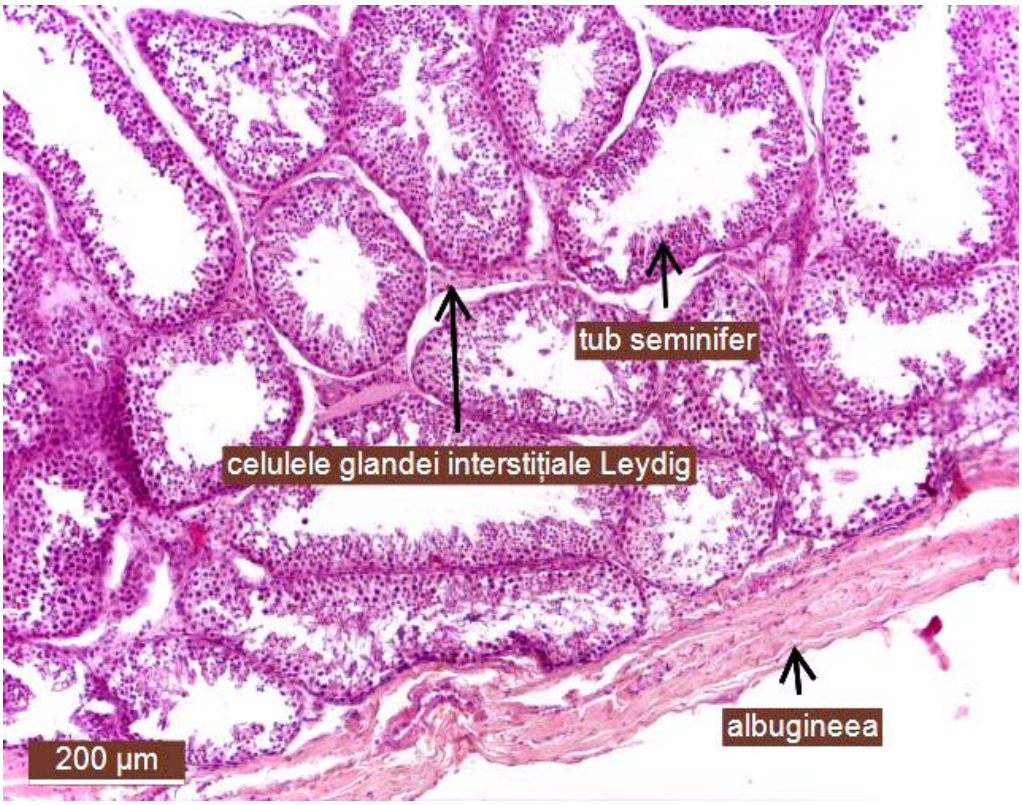


**Fig. 9.3 Structura histologică a testiculului de taur. Col HEA x100**

### 9.1.1 Spermatogeneza

***Procesul de formare a spermatozoizilor este denumit spermatogeneză***. Acest proces este inițiat de la nivelul celulei germinale primitive numită ***spermatogonie***, de dimensiuni de 12µm, situată pe membrana bazală a epiteliului germinativ. Prin ***diviziunea mitotică a acestor celule se formează mai multe generații de celule***. Aceste celule nou-formate au următoarea evoluție: fie parcurg *mai multe diviziuni* succesive și se transformă în ***celule stem sau spermatogonii de tip A fie se diferențiază după mai multe cicluri mitotice în spermatogoniile de tip II sau B. Ambele tipuri au citoplasmă puţină. Spermatogoniile de tip I*** *se caracterizează prin nuclei rotunzi sau ovali, cu cromatina condensată şi* ***vacuole nucleare***. ***Nucleul spermatogoniilor de tip II nu are vacuole***[2,3,4](fig. 9.4; 9.5 ). ***Spermatogoniile de tip II suferă diviziuni mitotice, pentru a produce spermatocite primare*** (fig. 9.6). Acestea migrează în compartimentul luminal al tubilor seminiferi, înainte de a începe prima diviziune meiotică. ***Spermatocitele primare se caracterizează printr-o cantitate mare de citoplasmă, nuclei mari***, conţinând aglomerari mari sau fibre subţiri de cromatină și au setul complet de ***cromozomi (2n***). Următorul stadiu după formarea spermatocitelor primare este *profaza primei diviziuni meiotice, care durează aproximativ 3 săptămâni la om*[8,9].

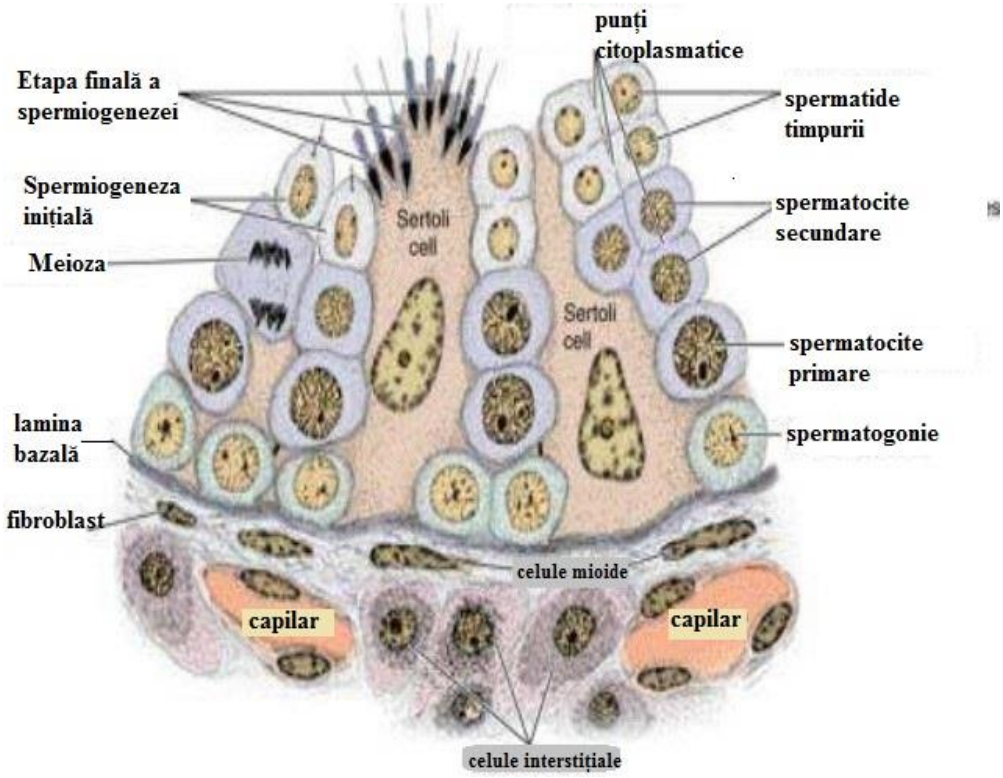



**Fig. 9.4 Structura unui tub seminifer**[21]

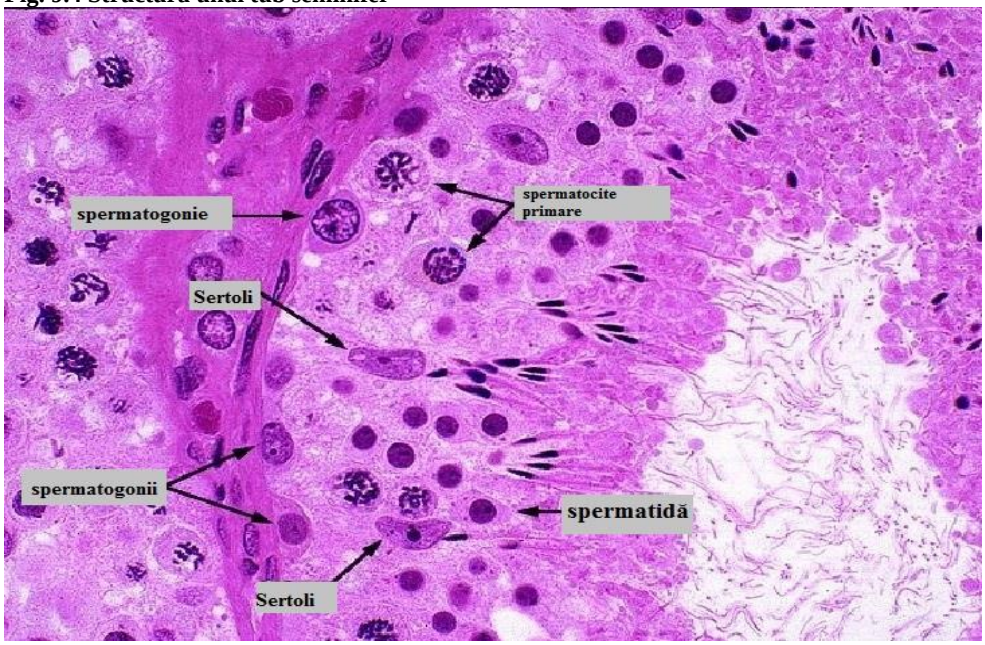



**Fig. 9.5 Celulele tubului seminifer**[22]**.**

***In finalul diviziunii meiotice se formează spermatocite secundare (cu n cromozomi)***. Aceste celule sunt foarte rar surprinse în câmpul microscopic deoarece au viață scurtă. ***Ele suferă rapid a II-a diviziune meiotică, în urma căreia formează spermatidele***, care suferă un proces de maturare numit ***spermiogeneză***, urmat de formarea spermatozoizilor maturi, mobili. Între cele două diviziuni meiotice ale spermatocitelor nu există nici o fază S pentru sinteza ADN. Cantitatea de ADN se înjumătățește generând celule haploide (n cromozomi)[13,15].

### 9.1.2 Spermiogeneza

Spermiogeneza constituie stadiul final de diferențiere al spermatidelor în spermatozoizi. ***Spermatidele sunt celule mici (7-8μm),*** cu cromatina condensată, localizate în zona luminală a epiteliului seminifer. ***Spermiogeneza*** este un proces complex ***în urma căruia se formează acrozomul, flagelul, nucleul alungit și este eliminată citoplasma aproape în totalitate***. In final se formează spermatozoidul matur care este eliberat în lumenul tubului seminifer[9,11]. Spermiogeneza poate fi împărțită în trei stadii:

***1. Faza Golgi***. Spermatidele prezintă un complex Golgi bine reprezentat, situat perinuclear, un număr mare de mitocondrii, doi centrioli, ribozomi liberi și cisterne de reticul endoplasmic neted. În complexul Golgi se acumulează microgranule PAS pozitive sau granule proacrozomale care fuzionează și formează o ***singură granulă acrozomală*** delimitată de o membrana proprie. Această veziculă ***acoperă jumatatea anterioară a nucleului și conține enzime hidrolitice (hialuronidaza, neuraminidaza, fosfataza acidă și o protează cu activitate similară tripsinei) având funcție lizozomal***ă. Enzimele acrozomului disociază celulele coroanei radiata și digeră zona pelucidă din jurul ovulului. La întâlnirea celor doi gameți învelișul extern al acrozomului fuzionează din loc în loc cu membrana spermatozoidului și eliberează enzimele acrozomiale în spațiul extracelular (fig. 9.7). Acest ***proces se numește și reacție acrozomială[2,5].***

***2. Nucleul spermatidei se orientează către membrana bazală a epiteliului seminifer, suferă o serie de procese de alungire și condensare, iar axonema proiemină în lumenul tubular***. Unul din cei doi centrioli se mărește și va structura ***flagelul***. In zona proximală a flagelului se dispun mitocondriile și formează un segment îngroșat numit ***piesa intermediară***. Mitocondriile au un rol important în furnizarea energiei necesare motilității celulare, având la bază sistemul microtubul dineina. Flagelul are o structură asemănătoare cu tija cililor (2+9 dublete periferice). Pe toată lungimea flagelului se pot observa 9 fibrile filiforme, care sunt proteine contractile, aranjate longitudinal. Alte fibrile sunt dispuse circular în jurul întregului flagel. Citoplasma migrează în jurul primei părţi a flagelului şi concentrează mitocondriile în regiunea flagelară[6,15].3. ***Faza de maturare***. Citoplasma reziduală a spermatidei este exocitată. Celulele Sertoli, care înconjură spermatida înainte să fie eliberată în lumen fagocitează excesul de citoplasmă din jurul flagelului. Se formează astfel spermatozoizii maturi.

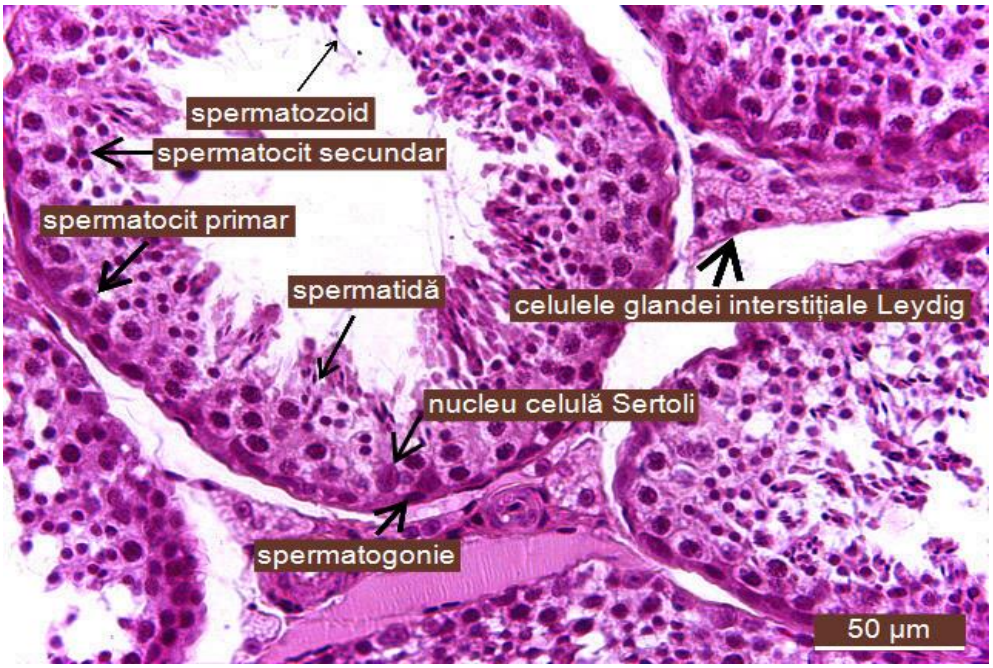



**Fig. 9.6 Spermatogeneza. Testicul de motan. Col. PAS x400**

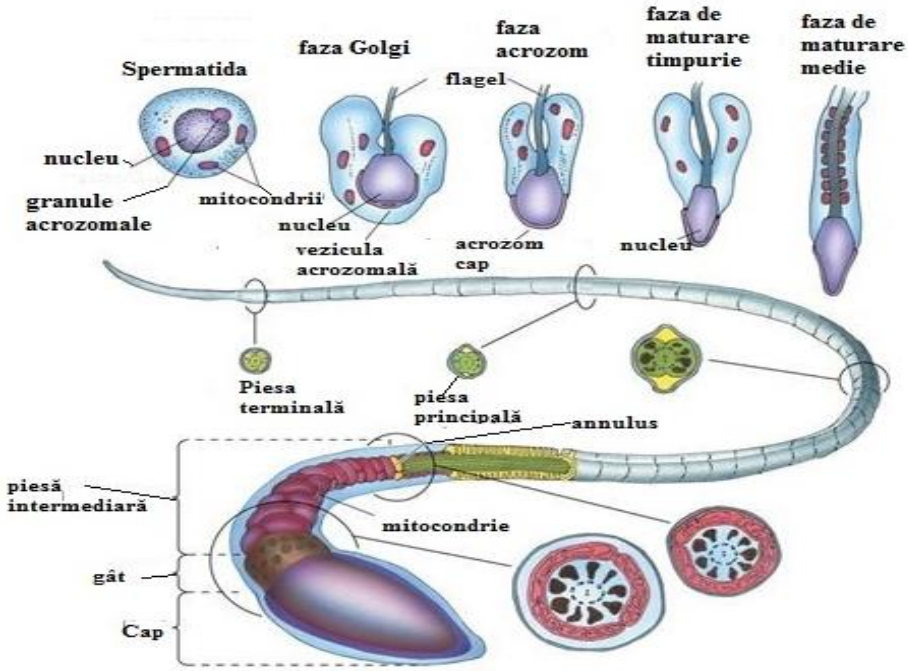



**Fig. 9.7. Spermiogeneza[23].**

Natura clonală a celulelor germinale

***In urma diviziunii spermatogoniilor se formează spermatogoniile de tip A care rămân separate până când una din aceste celule se angajează în procesul de transformare în spermatogonie de tip B. Celulele care se formează prin diviziunea spermatogoniilor tip B rămân legate unele de altele prin punți citoplasmatice. Asfel se realizează căi de comunicare, shimburi informaționale între spermatogonii tip B, spermatocite primare, secundare și spermatide***[1,2,6].

In etapa finală a spermiogenezei are loc separarea punților citoplasmatice sub formă de corpi reziduali, realizându-se astfel și detașarea spermatidelor mature. Eliberarea spermatozoizilor se face probabil prin mișcarea acestor celule, dar și prin activitatea microtubulilor și a microfilamentelor de la nivelul polului apical al celulelor Sertoli[4,7].

***Spermatozoizii sunt transportați către epididim prin lichidul testicular secretat de celulele Sertoli și celulele din rete testis***. In compoziția lichidului testicular ***intră steroizi, proteina de legare a androgenilor asociată testosteronului***, alte proteine și electroliți. In urma diferitelor studii s-a constatat ca ***spermatogeneza nu se desfășoară simultan și nici sincron nici măcar la nivelul aceluiași tub seminifer***. Aceste caracteristici sunt descrise ca activități ciclice ale epiteliului seminifer[7,14].

### 9.1.3 Celulele Sertoli

***Au formă piramidală și înconjoară parțial celulele liniei spermatogene***. Partea bazală a acestor celule aderă la membrana bazală a epiteliului seminifer iar poțiunea apicală proiemină în lumenul tubului seminifer. Între celulele Sertoli şi celulele seriei spermatogenetice există un schimb constant de metaboliţi, facilitat de mişcările progresive ale spermatogoniilor către suprafaţa luminală[10,11](fig. 9.8).

***Lateral, celulele Sertoli delimitează parțial celulele liniei seminale, care apar astfel imprecis conturate.*** La microscopul electronic, intracitoplasmatic celulele Sertoli conțin organite bine dezvoltate reprezentate de RER, REN, complex Golgi, mitocondrii, lizozomi. ***Nucleul celulei frecvent are formă triunghiulară*** și conține eucromatină și un nucleol mare. ***Între ele celulele Sertoli stabilesc joncțiuni de tip ocludens și de comunicare (GAP) care contribuie la formarea barierei hemato-testiculare.*** Aceste joncțiuni permit schimburi electrolitice și moleculare între celule având și un rol important în coordonarea activității ciclice a epiteliului seminifer. ***Spermatogoniile sunt situate sub bariera hemato-testiculară***[12,13].

Spermatocitele și spermatidele sunt dispuse la nivelul unor invaginații ale membranei laterale și apicale a celulelor Sertoli deasupra barierei hemato-testiculare (fig. 9.8).

Celulele Sertoli nu se divid în timpul perioadei reproductive; sunt rezistente la infecții, agresiuni, malnutriție și expunere la raze X[6,7]. Au diverse funcții:

***-de susținere, protecție și nutriție a spermatozoizilor***. Spermatocitele, spermatidele și spermatozoizii nu beneficiază de aport sanguin direct, datorită

barierei hemato-testiculare. Astfel, schimburile de substanțe nutritive și metaboliți dintre aceste celule și sângele capilar este mediat de celulele Sertoli[14].

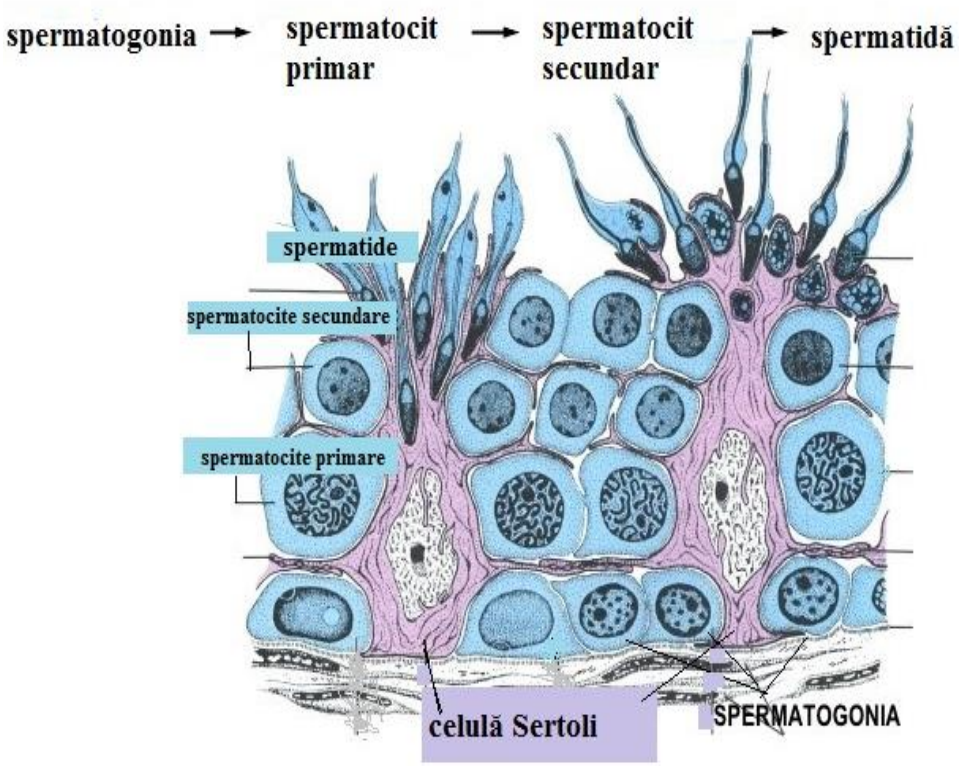



**Fig. 9.8 Celulele Sertoli[24]**

- ***fagocitoză.*** În timpul spermiogenezei, excesul de citoplasmă al spermatidei este eliminat sub forma unor corpi reziduali care sunt fagocitați de celulele Sertoli. Digerarea lor este realizată de enzimele lizozomale[3].

***-secreție.*** Celulele Sertoli ***secretă continuu în lumenul tubilor seminiferi un lichid care este propulsat în lugul căilor spermatice, asigurând transportul spermatozoizilor. Prin secreția proteinelor de legare a androgenilor (ABP) este concentrat testosteronul la nivelul tubilor seminiferi, deoarece acesta este implicat în procesul de spermatogeneză. Secretia ABP este controlată de hormonul foliculostimulant (FSH) și de testosteron. Celulele Sertoli pot transforma testosteronul în estradiol și pot sintetiza inhibina, peptid care blochează sinteza și secreția FSH-ului la nivelul lobului anterior al hipofizei***[6,7].

***-secreția hormonului anti-mullerian, sau inhibitor al canalelor Muller***; determină regresia canalelor Muller la fetusul de sex masculin: testosteronul stimulează dezvoltarea structurilor derivate din canalele Wolff[11,16].

***-bariera hemato-testiculară***. Prezența acestei bariere împiedică prezența în lichidul testicular a unor substanțe existente în sângele capilare. Capilarele de la acest

nivel sunt fenestrate și permit trecerea moleculelor mari. ***Spermatogoniile au acces permanent la substanțele din circulația sanguină. Prezența joncțiunilor ocludens între celulele Sertoli împiedică trecerea moleculelor mari protejând astfel celulele din etapele avansate ale spermatogenezei de substanțe nocive și anticorpii din sângele circulant[7, 14].***

***-sinteza inhibinei B. Aceasta inhibă sinteza și secreția FSH la nivelul adenohipofizei[14,].***

***Ultrastructura spermatozoidului***. Este constituit din trei componente: ***cap, piesă de conjugare și coadă, divizată în trei segmente: piesa intermediară, principală şi terminală (fig. 9.9).***

***Capul*** este structura cea mai variabilă la mamifere. Nucleul ocupă întreg capul, este format din cromatină condensată şi un număr variabil de zone ocupate de cromatină dispersată, numite vacuole nucleare. Două treimi ale nucleului sunt înconjurate de ***capul acrozomal***, care conţine glicoproteine şi enzime în special hialuronidaza. Această enzimă lizează acidul hialuronic care cimentează celulele coroanei radiata şi zona pelucidă în timpul fecundaţiei[5,6].

***Piesa de conjugare*** este segmentul cel mai scurt, care conectează capul cu coada. Axonema acestei zone are aranjamentul de 9+2 dublete periferice, înconjurate de câteva fibre condensate.

***Piesa intermediară*** este prima parte a cozii, aproape de aceeaşi lungime cu a capului, constituită din axonema flagelului (2+9 dublete periferice). Este înconjurată de 9 fibre filiforme, dense, aranjate longitudinal. Extern acestora se află mitocondria, dispusă helicoidal strâns, furnizând energia necesară mişcării flagelului. O îngroşare acoperită de o membrană numită anulus (inel), previne încetarea funcţionării mitocondriei în piesa principală[6,7].***Piesa principală constituie cea mai mare parte din lungimea cozii***. Este formată dintr-un miez central, axonema (2+9 dublete periferice) şi 9 fibre filiforme, continuate de la piesa intermediară. În jurul acestora apar numeroase fascicule fibroase groase, aranjate circular. Două dintre fibrele longitudinale se împletesc în fascicule fibroase groase, circulare, pentru a forma două coloane, una dorsală şi alta ventrală, extinse de la un capăt la altul al piesei principale. Acest aranjament împarte piesa principală, longitudinal în două compartimente funcţionale: unul conţinând 3 fibrile filiforme şi altul 4. Această asimetrie explică mişcarea mai puternică a cozii într-o direcţie[1,14].

***Piesa terminală*** este porţiunea cea mai scurtă a cozii şi conţine numai axonema.

***Interstițiul testicular este reprezentat de spațiile dintre tubii seminiferi,*** format din țesut conjunctiv care însoțește vasele sanguine, limfatice și filetele nervoase. Țesutul conjunctiv este format din mai multe tipuri de celule conjunctive, fibroblaste, celule conjunctive nediferențiate, mastocite, macrofage, iar în perioada de pubertate apar și celulele glandei interstițiale Leydig. Acestea au caracteristici specifice celulelor secretoare de hormoni steroizi (fig.9.10). Sintetizează și secretă testosteron sub acțiunea unor enzime specifice localizate în mitocondrii și REN.Testosteronul are un rol important în spermatogeneza, în diferențierea sexuală embrionară și fetală și în reglarea secreției de gonadotropină[7,8].

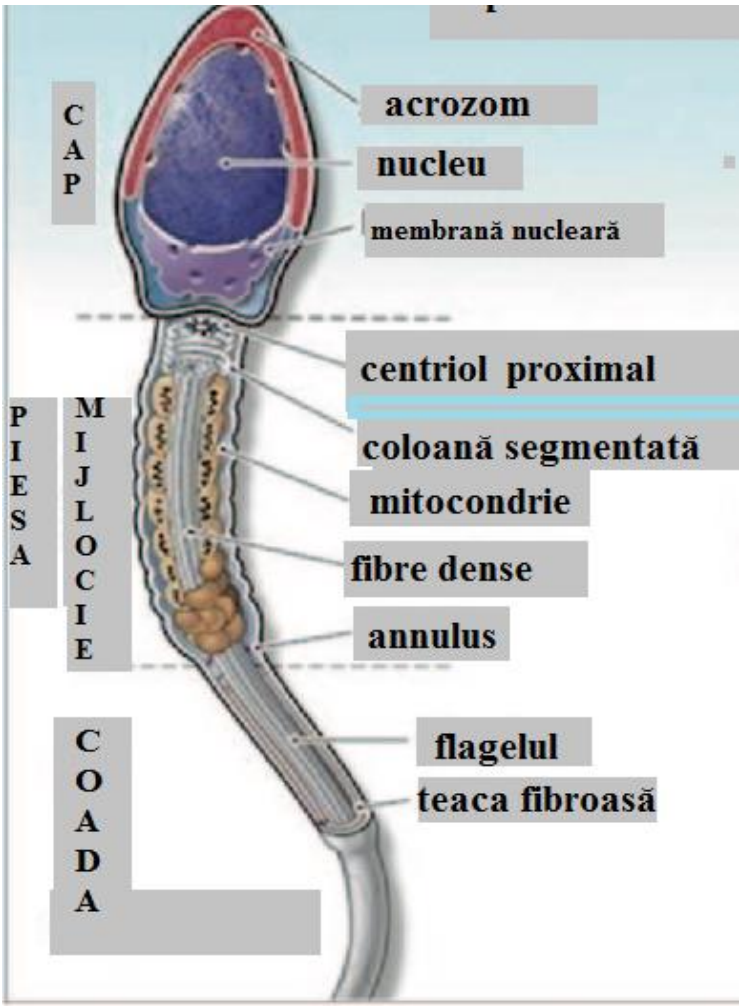



**Fig. 9.9 Structura spermatozoidului[27].**

***Un metabolit activ al testosteronului este dihidrotestosteronul. Acesta acționează asupra mai multor țesuturi (ex. dezvoltarea musculaturii scheletice, pilogeneza). Activitatea și numărul celulelor glandei interstițiale Leydig depinde de stimularea hormonală.*** In cursul gestației hormonul gonadotrop placentar trece din sângele matern în circulația fătului de sex masculin și stimulează creșterea numărului celulelor secretoare de hormoni androgeni. În perioada embrionară hormonii androgeni stimulează diferențierea organelor sexuale[7,14].

***Celulele interstițiale sunt bine diferențiate și active funcțional până în a patra lună de gestație (la speciile cu gestația de 9 luni) apoi involuează, ceea ce duce și la scăderea testosteronului în sânge. Ele rămân într-o stare de latență până la pubertate când își reiau funcția seretorie sub influența hormonului luteinizant adenohipofizar.***

***Odată cu înaintarea în vârstă, în citoplasma celulelor interstiţiale apar cristale alungite Reinke, a căror funcţie este necunoscută[6,7].***

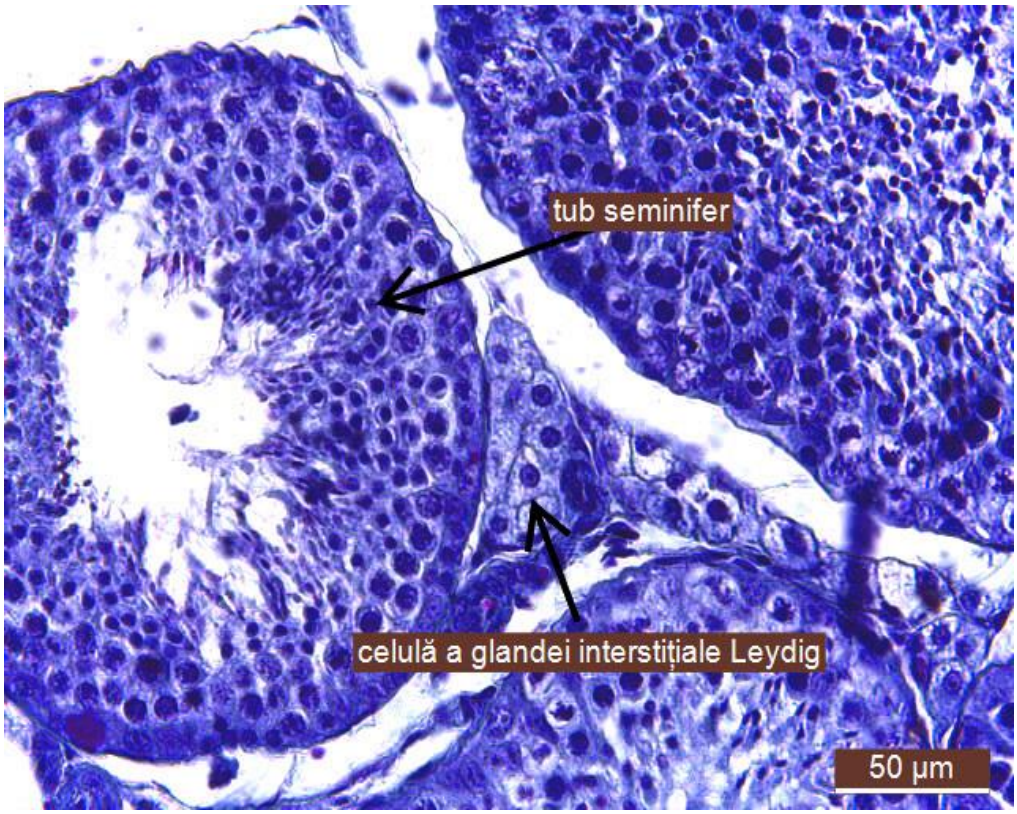



**Fig. 9.10 Testicul de motan. Tubi seminiferi si glanda interstiţială Leydig. Col HEAx400**

Activitatea secretorie a celulelor Leydig este controlată de hipofiză prin hormonii FSH şi LH. ***Hormonul luteinizant stimulează celulele interstiţiale pentru a sintetiza testosteron. FSH-ul acţionează asupra celulelor Sertoli şi determină activarea adenilat-ciclazei care la rândul ei printr-o cascadă enzimatică duce la creşterea sintezei AMPc. FSH-ul stimulează sinteza şi secreţia ABP care în urma combinării cu testosteronul stimulează spermatogeneza. Inhibarea spermatogenezei se produce sub influenţa estrogenilor şi progesteronului***. Stimularea şi inhibarea secreţiei adenohipofizare de FSH se produce sub acţiunea activinelor respectiv a inhibinelor[6,7,14]. Temperatura optimă de realizare a spermatogenezei este sub 37ºC. Temperatura la nivelul testiculului este menţinută la valori de 35 ºC prin diverse mecanisme. Astfel, fiecare arteră testiculară este înconjurată de un plex venos (plex pampiniform) care reprezintă un sistem de termoliză în contracurent, menţinând temperatura testiculară sub cea a mediului intern. Un alt mecanism este cel reprezentat de evaporarea sudoraţiei scrotale cu efect termolitic; contracţia muşchiului cremaster din structura cordonului spermatic favorizează ascensiunea testiculelor în canalul

inghinal, urmată de creșterea temperaturii testiculare[7,8]. ***La păsări asigurarea temperaturii optime se realizează datorită vecinătății cu sacii aerieni***.

## 9.2. Căile spermatice

Căile spermatice ***intratesticulare sunt reprezentate de tubii drepți, rete testis, și canalele eferente.*** Prin aceste căi sunt conduși spermatozoizii din lichidul testicular în canalul epididimar. Segmentul inițial al tubilor drepți conține numai celule Sertoli, iar segmentul principal este format dintr-un epiteliu cubic simplu sprijinit pe o membrană bazală și înconjurat de un țesut conjunctiv dens[2,4]. Tubii drepți se continuă cu *rete testis*, situată în mediastinul testicular. ***Tubii rețelei testiculare sunt căptușiți de un epiteliu cubic simplu. Din rete testis se desprind 10-20 canale eferente. Epiteliul acetora este format din celule cubice ciliate și neciliate***. Cilii celulelor ciliate bat spre epididim și antrenează spermatozoizii. Celulele neciliate absorb mare parte din lichidul testicular (proteinele şi potasiul). Membrana bazală a epiteliului canalelor eferente conține un strat subțire de fibre musculare netede dispuse circular care înconjoară fiecare canal şi ajută la propulsarea spermatozoizilor în epididim[5,6].

Prin fuzionarea canalelor eferente se formează canalul epididimar.

***Căile spermatice excretoare conduc spermatozoizii de la nivelul testiculului până la meatul uretral extern; sunt reprezentate de canalul epidididmar, canalul deferent și uretră***.

### 9.2.1 Epididimul

Canalul epididimar este un tub extrem de lung şi încolăcit către polul inferior sau posterior al testiculului, unde se continuă cu canalul deferent. ***Împreună cu structurile conjunctive și vasculare adiacente formează capul, corpul și coada epididimului.*** Capul este situat la polul anterior al testiculului, corpul acoperă latura posterioară, iar coada la polul posterior al testiculului. ***Funcția majoră a epididimului este de acumulare, stocare şi maturare a spermatozoizilor. În epididim spermatozoizii devin mobili[1,5,13].***

Epididimul este un tub, format din fibre musculare netede, căptuşite de un ***epiteliu cilindric format din celule bazale și cilindrice*** (fig. 9.11). Ultimele conțin la polul apical ***microvili lungi, neregulați numiți stereocili***. ***Epiteliul canalului epididimar realizează absorbția și digestia corpilor reziduali eliminați în cursul spermatogenezei[14,15].***

***Epiteliul epididimar se sprijină pe o membrana bazală care este dublată de fibre musculare netede*** (fig. 9.12; 9.13), care prin contracție propulsează spermatozoizii de-a lungul canalului epididimar. Fibrele musculare netede sunt aranjate circular şi se contractă diferit. Proximal, fibrele prezintă o contracţie ritmică, uşoară, pentru deplasarea spermatozoizilor. Distal sunt bogat inervate, prin sistemul nervos simpatic şi determină o contracţie intensă a zonei inferioare a epididimului în timpul ejaculării[6,7,14]. Epididimul se continuă cu canalul deferent.

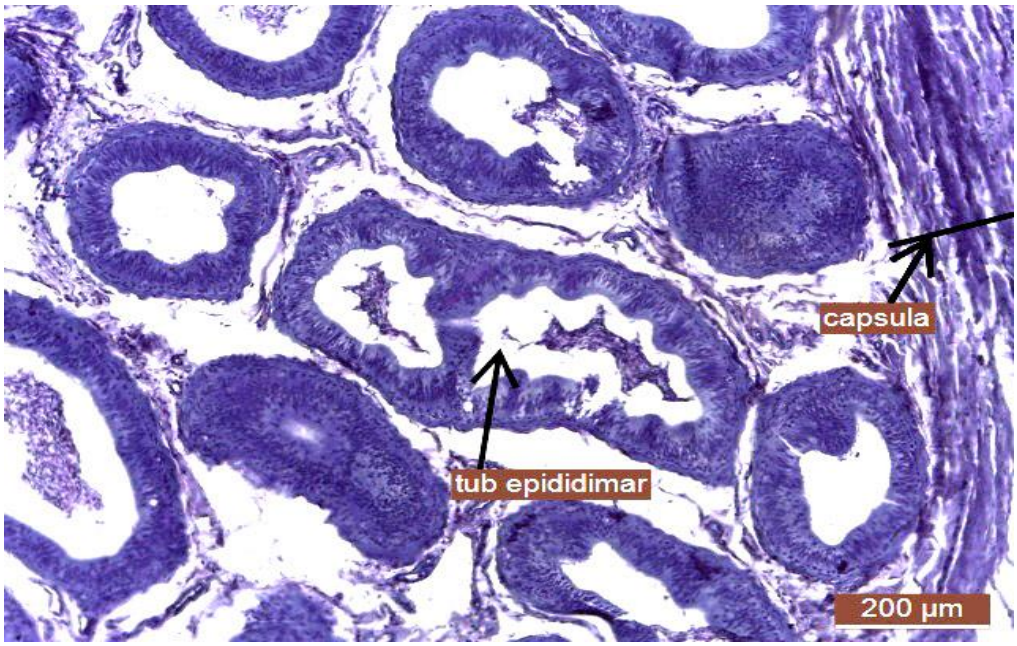



**Fig. 9.11 Epididim de taur. Col HEA x100**

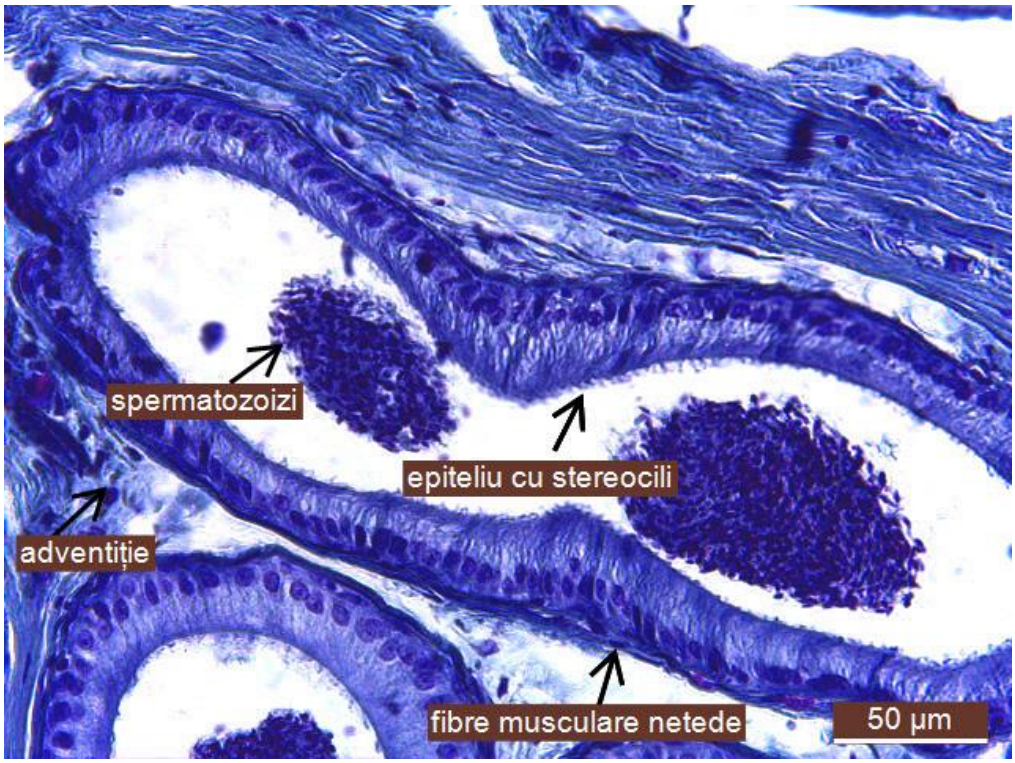



**Fig. 9.12 Epididim de taur. Col HEA x400**

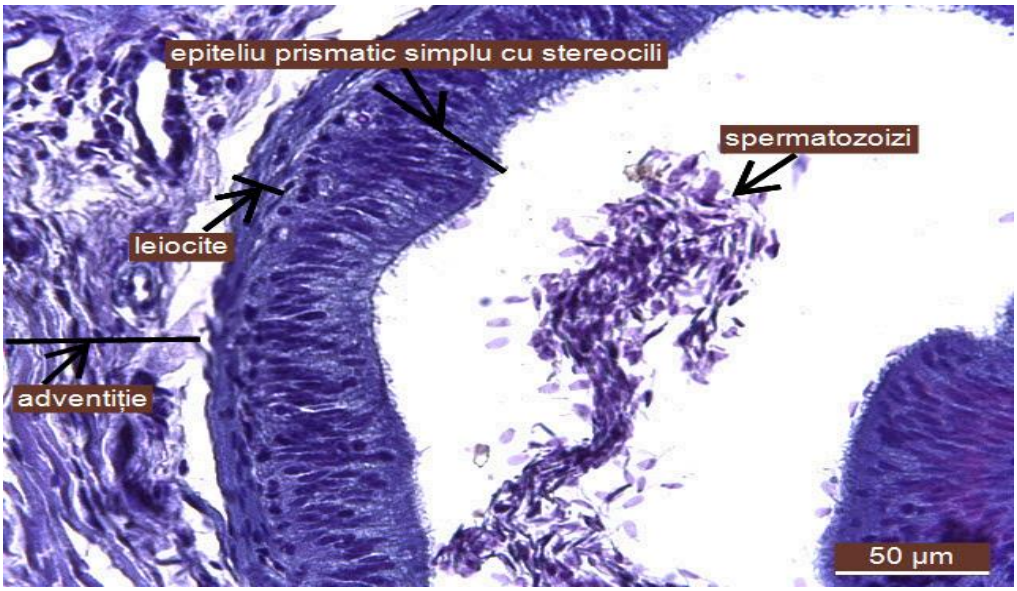



**Fig. 9.13 Epididim de taur. Col HEA x900.**

**Canalele deferente** conduc spermatozoizii de la epididim la uretră. Canalul deferent este un tub muscular, cu perete gros, constituit din trei straturi musculare: intern şi extern, longitudinale şi unul mijlociu, circular, gros. Asemănător părţii distale a epididimului, canalele deferente sunt inervate de fibre nervoase simpatice, care determină contracţii peristaltice puternice pentru a elimina spermatozoizii în uretră în timpul ejaculării. ***Canalele deferente sunt căptuşite de epiteliu prismatic pseudostratificat, similar cu cel din epididim***, sprijinit pe membrana bazală, sub care se află lamina propria[7,14,] (fig. 9.14).

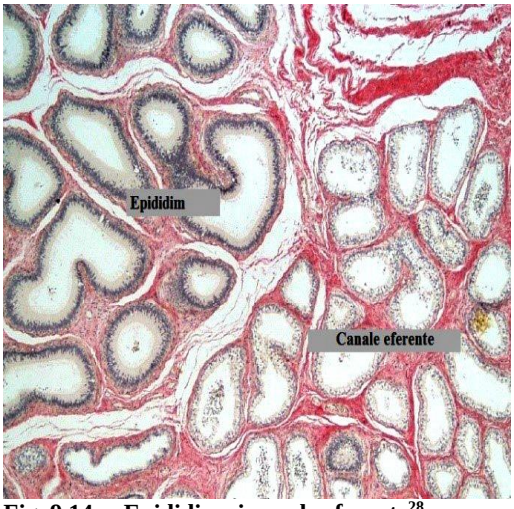



**Fig. 9.14 a. Epididim și canale eferente[28]**

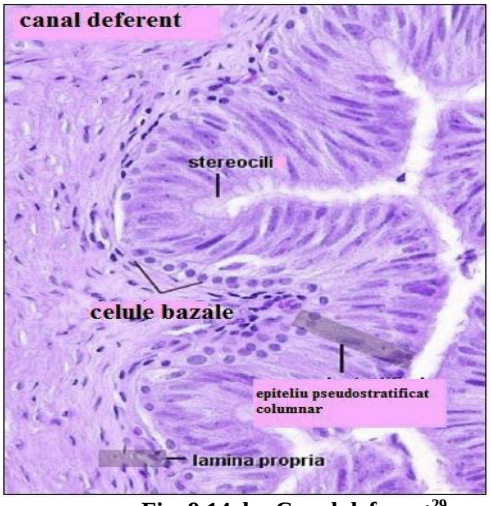



**Fig. 9.14. b. Canal deferent[29]**

.

Aceasta este pliată spre baza canalului, permiţând expansiunea sau distensia în timpul ejaculării. ***Porţiunea distală, dilatată, a fiecărui duct deferent se numeşte ampulă şi în ea se deschide un canal scurt, care drenează glandele seminale, formând un scurt canal ejaculat***or. Ambele canale ejaculatoare converg pentru a se lega la uretră şi pentru a trece prin glanda prostată.

Canalul deferent intră în structura cordonului funicular sau spermatic, alături de artera testiculară, plexul pampiniform și nervii testiculari[11,12].

## 9.3 Glandele anexe ale sistemului genital masculin

Sunt reprezentate de glandele seminale, ***prostata şi bulbo-uretrale.***

### 9.3.1 Glandele seminale

Sunt organizate pe modelul tunicilor, fiind formate ***din mucoasă foarte pliată, musculoasă şi seroasă (fig. 9.15). Secretă 85% din volumul de lichid seminal, restul fiind produs de prostată[15].***

***Epiteliul glandular este cubic sau cilindric simplu, pseudostratificat, constituit din celule secretoare, care prezintă în citoplasmă picături mici de lipide. Secreţia glandelor seminale este gălbuie, vâscoasă, alcalină, conţinând substanţe ca fructoza, citrați, inozitol, fibrinogen, vitamina C şi prostaglandine***. Rolul secreției este de activare a spermatozoizilor. Fructoza are un rol important în furnizarea energiei necesară motilității spermatozoizilor[4,9]. Secreția glandelor este dependentă de nivelul seric al colesterolului. Celulele epiteliale conţin adesea lipofuscină, pigment galben de uzură. Deşi nu stochează spermatozoizi, în glandele seminale se văd adesea spermatozoizi care ajung probabil prin reflux, de la ampula canalului deferent[5,6].

***Lamina propria este formată din ţesut conjunctiv în care predomină fibre elastice și un număr mic de fibre musculare netede*** (fig. 9.16).

***Tunica musculară*** este formată din două straturi: ***circular intern şi longitudinal extern,*** inervate de sistemul nervos simpatic. În timpul ejaculării are loc o contracţie musculară forţată (datorită inervării simpatice), în urma căreia secreţia glandelor seminale ajunge iniţial în ampulă, apoi în uretră[6,15].

### 9.3.2 Glanda prostată

***Prostata este situată în jurul gâtului vezicii urinare şi în prima parte a uretrei. În masa glandei, uretra se leagă la canalul ejaculator***.

Histologic, prostata prezintă trei zone, de mărime inegală:

**1**. ***zona centrală***, reprezintă ***25%*** şi este situată în jurul canalului ejaculator;

**2.** ***zona periferică*** sau bulbul glandei, constituie ***70%*** din volumul acesteia;

**3.** ***zona tranziţională*** este importantă din punct de vedere medical deoarece la acest nivel se localizează majoritatea hiperplaziilor benigne ale prostatei[15].

***Unitatea morfofuncţională a glandei este acinul glandular, tubulo-alveolar cu pliuri sau pinteni, care permit expansiunea epiteliului glandular secretor***[5,13] (fig. 9.17; 9.18).

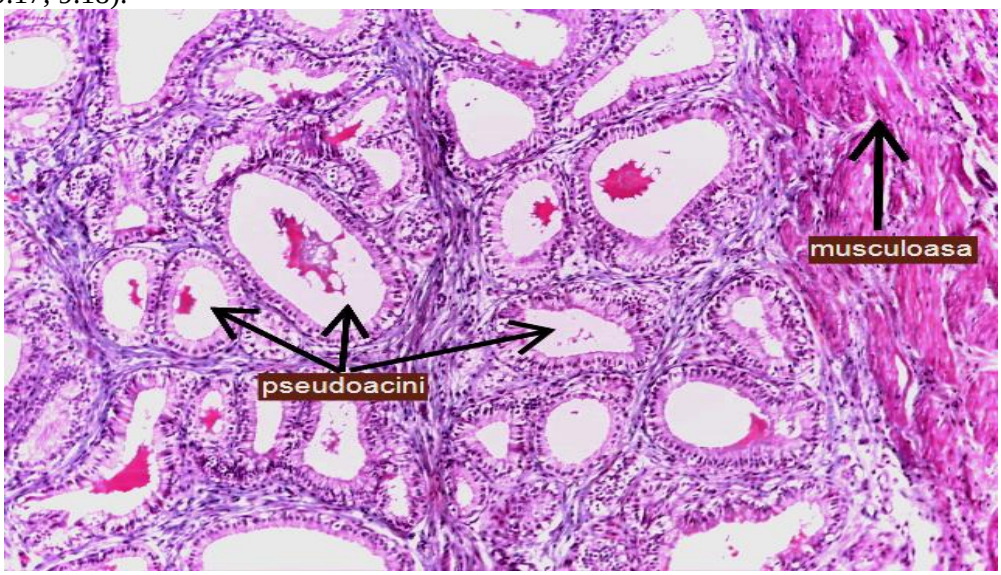



**Fig. 9.15. Glanda seminală de vier. Col HEA x100.**

**Fig. 9.16 Glanda seminală de vier. Col HEA x900.**

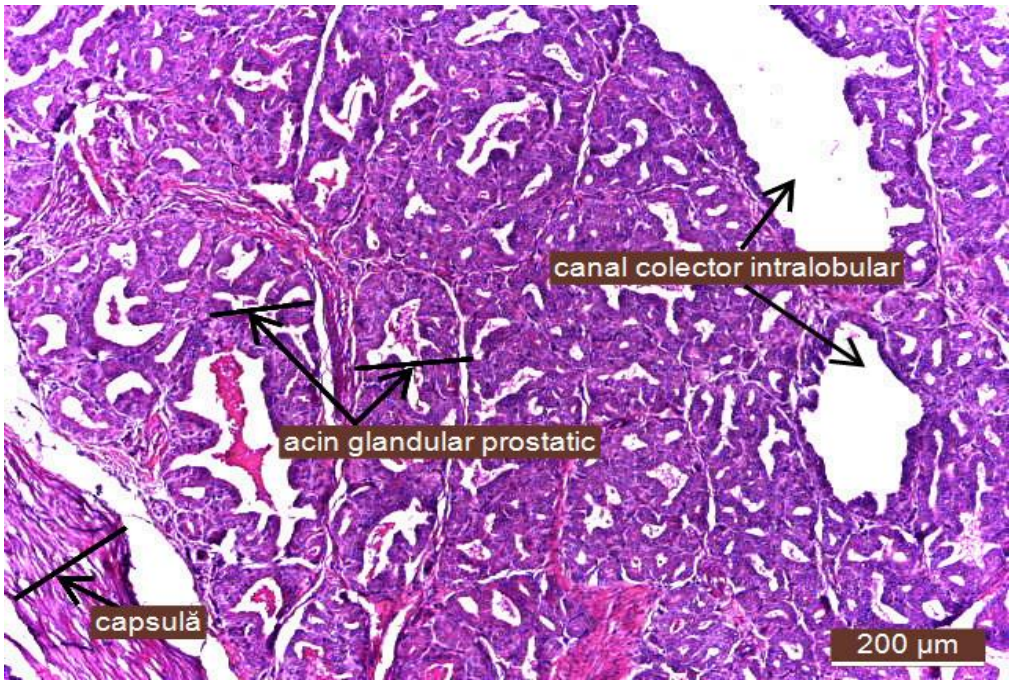



**Fig. 9.17 Glanda prostată de vier. Col HE x100**

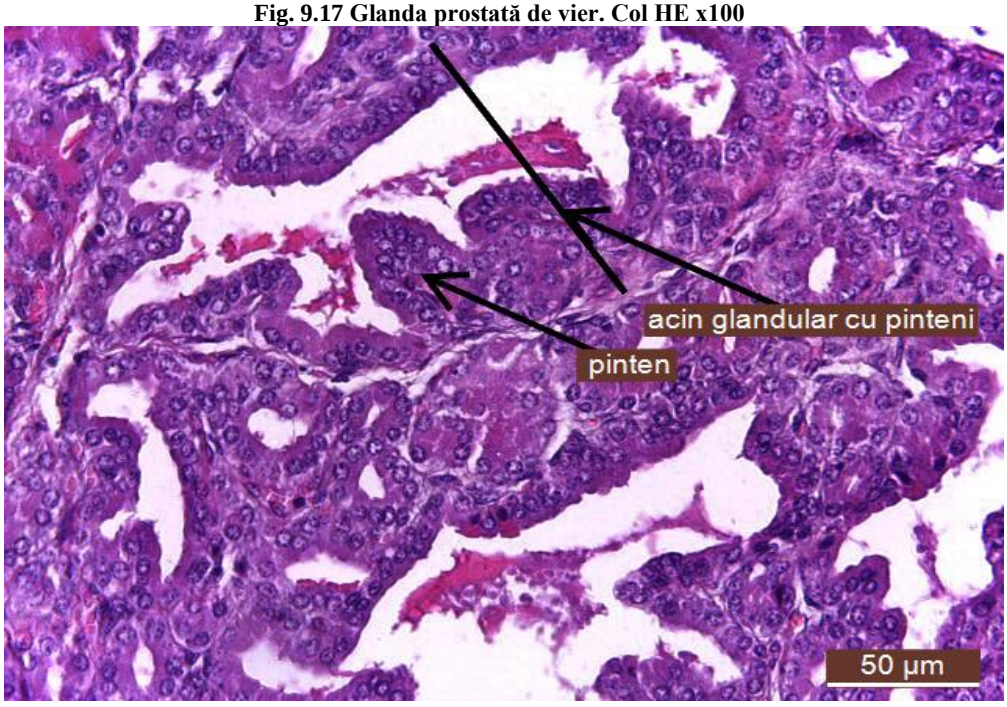



**Fig. 9.18 Glanda prostată de vier. Col HEx400**

Stroma este constituită din fibre dense de colagen, fibroblaste, fibre musculare netede, aranjate neregulat, inervate de sistemul nervos simpatic, care stimulează contracţia puternică în timpul ejaculării[6]. Către vârful glandei, stroma fibromusculară anterioară conţine fibre musculare scheletice[7].

***Epiteliul glandular este format din două tipuri de celule: prismatice, cu nuclei la bază, secretoare şi bazale, de rezervă, înlocuind celulele secretoare care mor[9,10].***

***Secreţia prostatei este puţin consistentă, lăptoasă, bogată în acid citric şi enzime hidrolitice -fibrinolizina, care lichefiază sperma coagulată, după depunerea ei în interiorul tractusului genital femel.*** Lichidul prostatic este depozitat sub forma de glicoproteine lamelare care formează corpul amilaceu (corpora amylacea), structură care creşte cu vârsta, devenind progresiv calcificată, structurând concreţiuni calcare prostatice[6,7,8].

### 9.3.3 Glanda bulbo-uretrală

Se dezvoltă prin proliferarea porţiunii pelvine a sinusului uro-genital. Se prezintă ca două formaţiuni ovoide sau aplatizate, plasate simetric de o parte şi de alta a extremităţii caudale, venind în raport cu bulbii spongioşi ai penisului. Sunt acoperite de muşchiul striat compresor. Glandele bulbo-uretrale lipsesc la câine, sunt cele mai dezvoltate la vier şi de dimensiuni variabile la celelalte specii[2,3].

***Glandele sunt acoperite de o capsulă fibroasă, din care se desprind septe ce împart teritoriul glandular în lobuli. Septele sunt formate din țesut conjunctiv dar conțin și fibre musculare netede și striate de tip scheletic. Sunt glande de tip tubulo-alveolar, cu formațiuni secretorii asemănătoare acinilor mucoși[2,4,15]. Celulele secretoare sunt cubice surprinse în diverse stadii secretorii (***fig. 9.19).

Secreţia este vâscoasă, datorită conţinutului ridicat în proteoglicani, cu rol de a curăța şi lubrefia uretra înainte de ejaculare[5,12]. Canalele de excreţie sunt scurte şi se deschid în uretră.

## 9.4 Penisul

Penisul este organul copulator mascul, constituit din ***3 mase cilindrice de ţesut erectil, uretra și tegumentul penian. Dorsal, două din cele trei structuri cilindrice formează corpii cavernosi. A treia masa cilindrica structureaza corpul spongios, situat pe fața ventrală a penisului, înconjoară uretra peniană[14],***[17] (fig. 9.20). ***Către extremitatea penisului, corpii cavernoși se dilată și formează glandul penian.*** Corpii cavernoși sunt acoperiți de țesut fibroelastic dens, condensat numit și albuginee, care se continuă cu hipodermul. ***Uretra peniană este căptușită de un epiteliu pseudostratificat cilindric, iar glandul penian de un epiteliu pavimentos stratificat[11,14].***

Prepuțul este structurat din tegumentul penian sub formă de repliu retractil. Printre componentele conjunctive ale tegumentului se află și fibre musculare netede. ***Țesutul erectil al corpilor cavernoși conține numeroase lacune venoase căptușite cu***

***celule endoteliale și separate prin trabecule de țesut conjunctiv și fibre musculare netede*** [9,10].

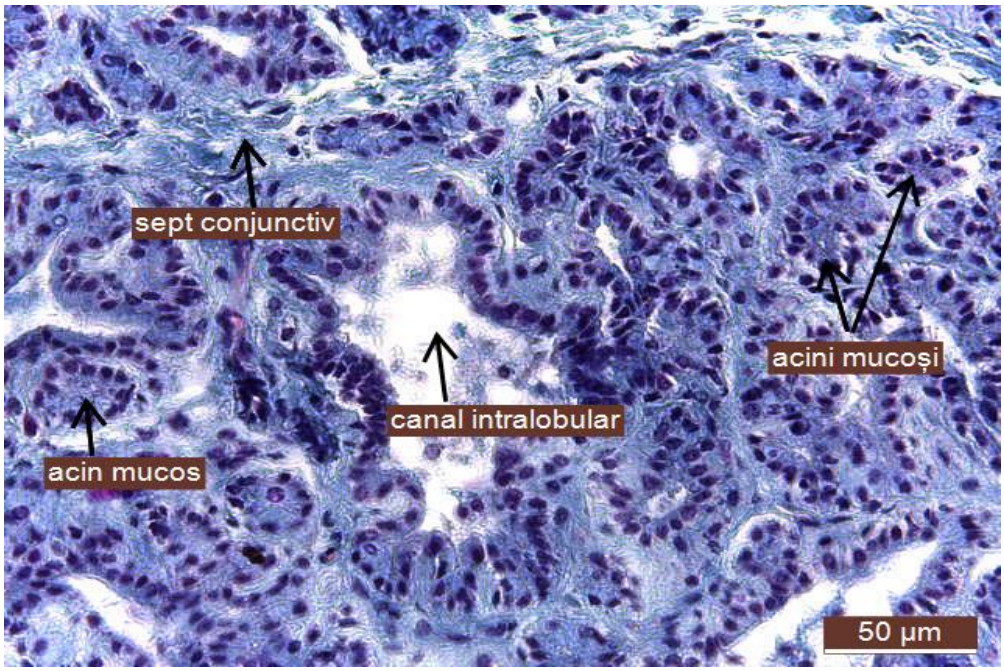



**Fig. 9.19 Glanda bulbo-uretrală de motan. Col HEAx 400.**

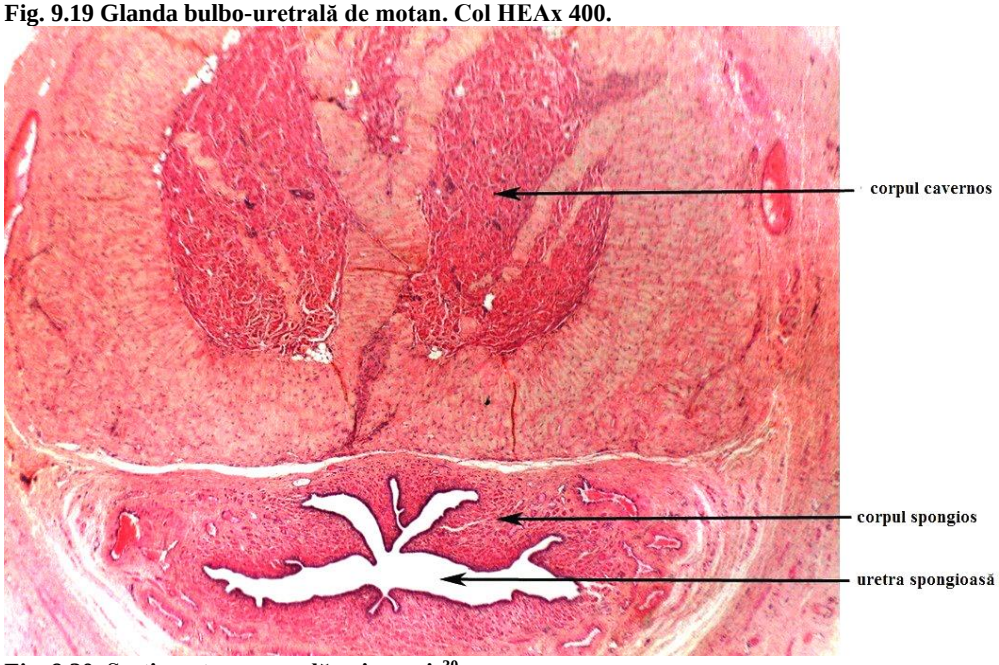



**Fig. 9.20 Secţiune transversală prin penis[30].**

Penisul prezintă o vascularizație arterială care asigură nutriția și aportul de oxigen. Din areterele pudende interne se desprind arterele profunde și cele dorsale ale penisului. Prin ramificarea arterelor profunde se formează arterele nutritive și helicine. Ultimele se deschid direct în lacunele corpilor cavernoși, structurați din țesut erectil. Vena dorsală profundă realizează numeroase anastomose (arteriovenoase) cu arterele helicine[12,15].

**Bibliografie**


1.**Aughey E, Frye F, 2001**, *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates.* Iowa State University Press, Ames

2. **Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brazil

**3. Banks WJ, 1993,** Applied Veterinary Histology. 3-rd ed.,Mosby Year Book, St Louis,

**4. Caceci T,** 2015, ***Doctor C's On Line Histology*, Electronic textbooks,** http://www.doctorc.net/

**5**. **Cotea C, 2014,** *Histologie specială.* Ed. Tehnopress, Iaşi

**6. Eroschenko VP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ 10th edition. Lippincot Williams and Wilkins

**7. Junqueira L, Carneiro J,** 2008, *Basic Histology*. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

***8***. **Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk

**9. Kuchnel W, 2003** *Color Atlas of Cytology and Microscopic Anatomy*. Thieme Stuttgart –New York

**10. Ross, M.H. , Wojciech Pawlina-2016**. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology, 7th edition. 2016

11. **Saladin KS, 2012**. *Anatomy Physiology: The Unity of Form and Function*. Ed. McGraw Hill, USA

12. **Samuelson DA, 2007,** Textbook of veterinary histology St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier

13. **Solcan Carmen, 2011**, Histologie, Ed. Performantica, Iași

14. **Stevens A, Lowe JS- 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier

15. **Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.

16. http://www.histology.leeds.ac.uk/male/testis.php

17. http://www.pathologyoutlines.com/topic/testisanatomy.html

18. http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/malerepro/malerepro.htm

19.https://www.slideshare.net/drmohammadmanzoor/histology-of-male-reproductive-system-by-dr-manzoor

20.https://www.slideshare.net/drmohammadmanzoor/histology-of-male-reproductive-system-by-dr-manzoor

21.https://www.slideshare.net/drmohammadmanzoor/histology-of-male-reproductive-system-by-dr-manzoor

22..https://www.slideshare.net/hayyatijaffar/male-reproductive-system-12743441

23.https://www.researchgate.net/publication/283864069_Sperm_Biology_from_Production_to_Ejaculation

24. http://slideplayer.com.br/slide/5637942/

25. http://www.thefullwiki.org/Seminiferous_tubule

26.https://www.slideshare.net/drmohammadmanzoor/histology-of-male-reproductive-system-by-dr-manzoor

27.https://www.researchgate.net/publication/259657103_Female_and_Male_Gametogenesis/figures?lo=1

28. https://www.slideshare.net/hayyatijaffar/male-reproductive-system-12743441
29.. https://www.slideshare.net/hayyatijaffar/male-reproductive-system-12743441
30. https://www.pinterest.co.uk/pin/229542912241600999/?autologin=true

# 10. SISTEMUL GENITAL FEMEL

Este structurat în trei unităţi de bază: ***ovare, tractus genital şi glandele mamare.*** Glandele mamare, deşi nu fac parte din acest sistem, sunt prezentate aici deoarece parcurg modificări ciclice care se produc sub influența hormonilor specifici sistemului genital femel[1,5].

***Ovarele*** sunt organe pereche, sediile ovogenezei. La femelele ajunse la maturitate, ovocitele sunt eliberate în urma ovulaţiei ciclice-lunare, sezoniere sau anuale, în funcţie de specie. Acest ciclu este suspendat în timpul gestaţiei. Ovarele sunt în acelaşi timp şi glande endocrine: ***sintetizează şi eliberează hormonii estrogeni şi progesteronul. Atât ovulaţia cât şi eliberarea hormonilor sunt controlate de hipofiza anterioară, prin hormonii gonadotropi, luteinizant şi de stimulare foliculară, produşi prin mecanisme de feed-back[1,3,4].***

Tractusul genital începe cu oviductele, care se deschid la suprafaţa ovarului şi recepţionează ovocitele, care devin ovule în treimea superioară a oviductelor. Tot la acest nivel ajung şi spermatozoizii, loc în care are loc fecundarea gameţilor şi formarea zigotului, care migrează în uter, unde se va dezvolta fetusul[4.5].

Uterul este un organ muscular, căptuşit de o mucoasă, care suferă proliferări ciclice. Sub influenţa hormonilor ovarieni se formează placenta, prin intermediul căreia fetusul este hrănit şi se dezvoltă. Cervixul este un tub muscular expansiv. La parturiţie fetusul trece prin cervix în vagin, în urma unor contracţii foarte puternice[6,7].Vaginul se continuă spre exterior cu vestibulul vaginal şi vulva.

Glanda mamară se dezvoltă la pubertate şi regresează la menopauză. În timpul gestaţiei alveolele glandulare se dezvoltă ca mărime şi număr şi vor secreta după parturiţie[9,10].

## 10.1 Ovarul

Ovarul tuturor mamiferelor are o structură similară, fiind format dintr-o ***zonă corticală şi una medulară. La suprafaţă este acoperit de un epiteliu cubic simplu, germinativ, care este o continuare a peritoneului. Sub epiteliu se află albugineea, formată din fibre de colagen fine şi substanţă fundamentală.*** Stroma ovarului este formată din celule stromale, asemănătoare fibroblastelor (dar conţin mai multe picături de lipide), benzi de fibre musculare netede, fibre de colagen fine şi substanţă fundamentală[2,3, 4].

În zona periferică a stromei corticale se află ***numeroşi foliculi, care conţin gameţi femeli, în diferite stadii de evoluţie***. La aceştia se adaugă ***corpii luteali, corpi luteali degeneraţi, sub denumirea de corpus albicans şi foliculi atretici[6.14]*** (fig. 10.1).

***Zona medulară este foarte vascularizată şi conţine celule care sunt morfologic asemănătoare celulelor Leydig din testicul***.

Dezvoltarea foliculilor ovarieni. În timpul dezvoltării fetale ***celule germinative primordiale migrează din sacul vitelin în primordiile gonadale, unde se multiplică prin mitoză și se diferențiază în ovogonii***. Începând din luna a treia de viaţă intrauterină

ovogoniile intră în prima profază a meiozei și se opresc în diploten fiind numite și ovocite primare[1,9]. ***În luna a VIII-a a dezvoltării fetale ovocitele primare sunt încapsulate de un strat de celule foliculare aplatizate şi formează foliculii primordiali,*** care sunt în număr foarte mare la naștere (de aproximativ 400 000 în ovarul fetiței)[9,10]. ***Încapsularea frânează prima diviziune meiotică, până la atingerea maturităţii sexuale. Multe dintre ovocitele primare suferă un proces degenerativ numit atrezie și dispar începând din perioada fetală, continuu pe toată durata vieții[8,17].***

În timpul fiecărui ciclu ovarian, ***un grup de circa 20 foliculi primordiali sunt activaţi, pentru a începe procesul de maturare.*** Cu toate acestea, în funcţie de specie, unul la speciile monotocice, (femeie, iapă, vacă) sau mai mulți la speciile politocice (peste 10 la cățea, scroafă) ating maturitatea completă şi suferă ovulaţia, în timp ce ceilalți rămași regresează[2,3]. ***Maturarea foliculilor implică schimbări ale ovocitelor, celulelor foliculare şi a ţesutului stromal înconjurător. Aceste modificări se produc sub influenţa hormonului foliculostimulant, produs de celule β din adenohipofiză.***

Corticala ovarului. În ovarul matur există ***foliculi primordiali***, formaţi din ***ovocite primare şi celule foliculare aplatizate***, aşezate pe un singur rând, dispuse pe o membrană bazală, care delimitează foliculul de stroma adiacentă. Ovocitele primare din foliculi primordiali au un diametru de aproximativ 25µm, au un nucleu mare, cu cromatină granulară, dispersată, nucleol proeminent şi cu citoplasmă puţină (fig. 10.2). ***Ovocitul primar se află în profaza primei diviziuni meiotic***e. Organitele citoplasmatice mai bine reprezentate sunt mitocondriile, complexul Golgi și reticulul endoplasmic, care tind să formeze agregate în jurul nucleului[4,6,7].

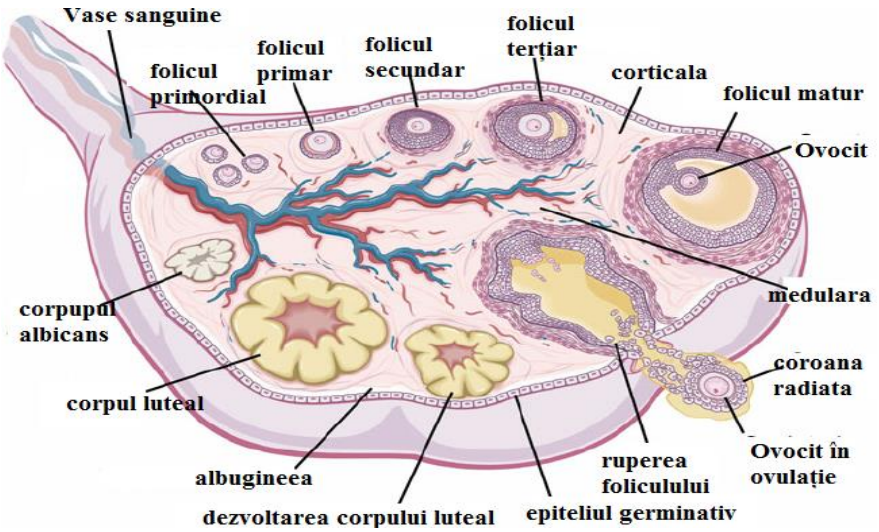



**Fig. 10.1 Structura ovarului[19].**

Foliculii primordiali sunt dispuși în zona superficială a zonei corticale ovariene.

***De la debutul pubertății***, zilnic un grup mic ***de foliculi primordiali sunt selectați (printr-un mecanism necunoscut) și încep procesul de foliculogeneză***. Acest proces constă în modificări ale ovocitului, celulelor granuloase și a fibroblastelor perifoliculare[1,17].

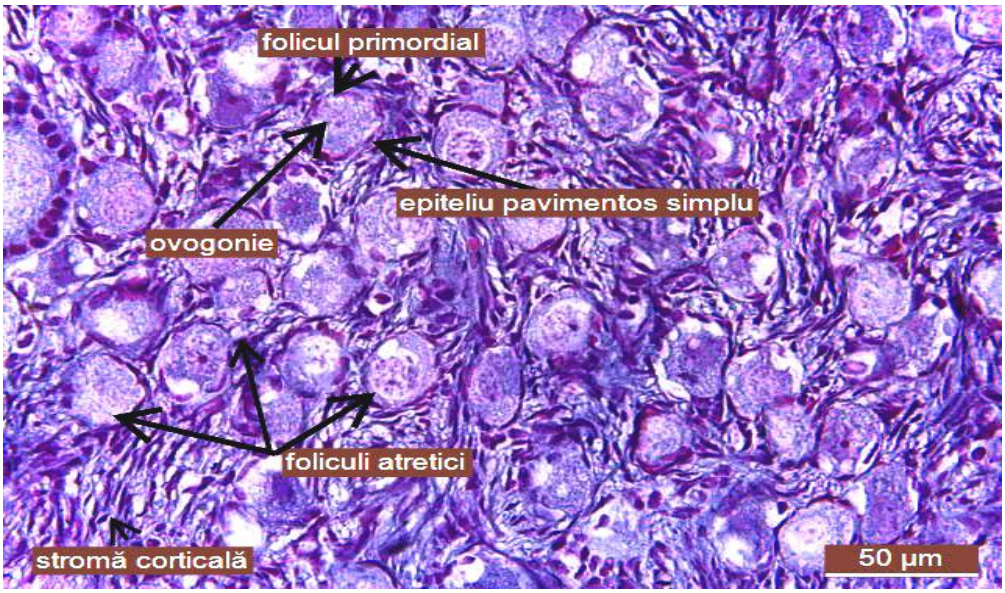



**Fig. 10.2 Ovar de iepuroică, zona corticală. Col HEA x400**

Stimulaţi de hormonul foliculostimulant (FSH), foliculii primordiali cresc în dimensiune pentru a forma foliculii primari. Ovogeneza se desfășoara mai activ în prima parte a foliculogenezei; ovocitele cresc în volum (120µm), au un nucleu mare iar în citoplasmă sunt bine reprezentate mitocondriile, reticulul endoplasmic și complexul Golgi. ***Celulele foliculare se multiplică prin mitoză şi devin cubice, foliculul numindu-se primar unistratificat*** (fig. 10.3).

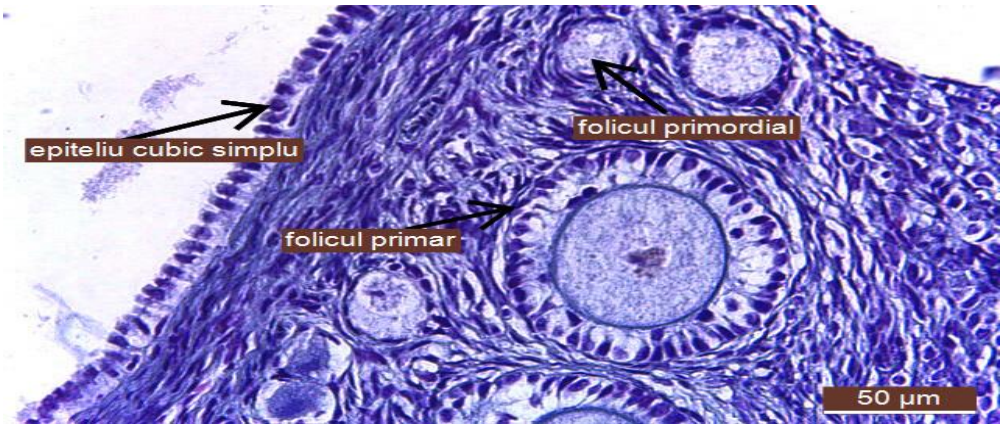



**Fig. 10.3 Ovar de oaie. Col HEAx400**

Între ovocit şi celule foliculare apare un strat inițial subțire care ***crește progresiv*** format din glicoproteine şi proteoglicani acizi, structurând ***zona pelucidă***. Se pare că ambele tipuri de celule (ovocitul și celulele foliculare) contribuie la formarea acesteia[3,9]. ***Celulele foliculare continuă diviziunile mitotice, epiteliul devine bistratificat ulterior pluristratificat, numit strat granulos.*** Intre celulele foliculare se stabilesc joncțiuni de comunicare GAP. Folicului astfel format se numește ***preantral*** sau ***folicul primar pluristratificat[4,8]. Zona pelucidă devine mai evidentă, iar la microscopul electronic, în interiorul acesteia, au fost observate prelungirile plasmalemei celulelor foliculare și microvilii ovocitului care realizează joncțiuni de comunicare.***

***Celulele granuloase*** continuă să prolifereze şi încep să ***sintetizeze lichid folicular, care se acumulează la început în spaţii mici*** (fig. 10.4). Cavităţile mici cu lichid folicular ***vor conflua ulterior într-o cavitate foliculară sau antrum***. Foliculii formați se ***numesc secundari (antrali sau cavitari) și coboară în profunzimea zonei corticale*** (fig. 10.5). ***Lichidul folicular conține*** glicozoaminoglicani și diferite ***proteine,*** printre care și unele care ***au rol de legare a hormonilor steroidieni dar și cantități crescute de progesteron, hormoni estrogeni și androgeni[8,14]***.

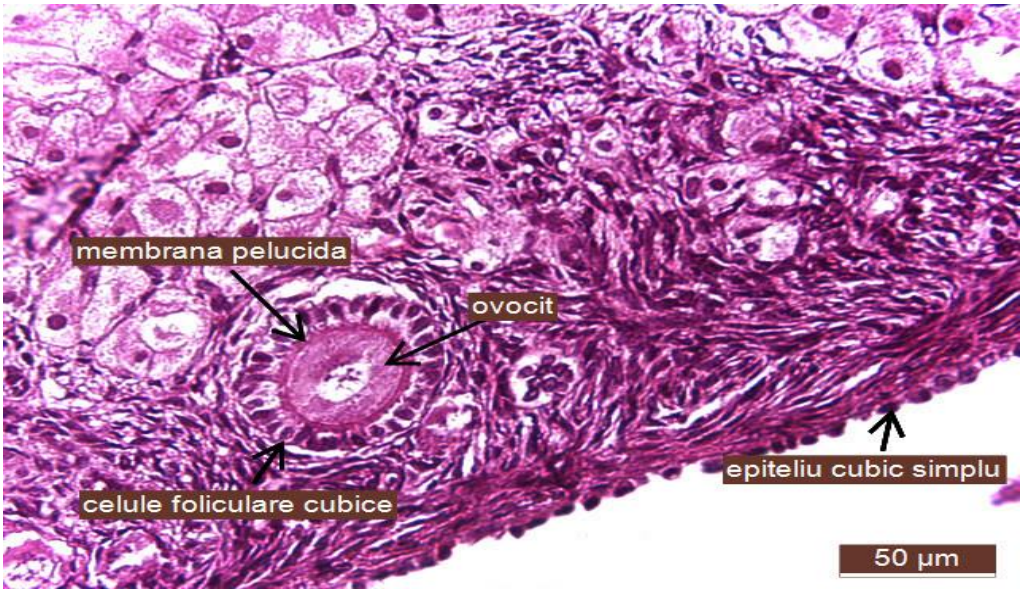



**Fig. 10.4 Ovar de iepuroaică. Zona corticală a ovarului. Folicul primar. Col PAS x400**

În procesul de reorientare al celulelor granuloase în vederea formării cavității foliculare o parte a acestor celule se organizează excentric, asemănător unei protuberanțe, numită ***cumulus ooforus sau disc proliger. Acesta susține porțiunea bazală a ovocitului; celulele granuloase se dispun și în jurul ovocitului formând coroana radiata*** (fig. 10.6; 10.7).

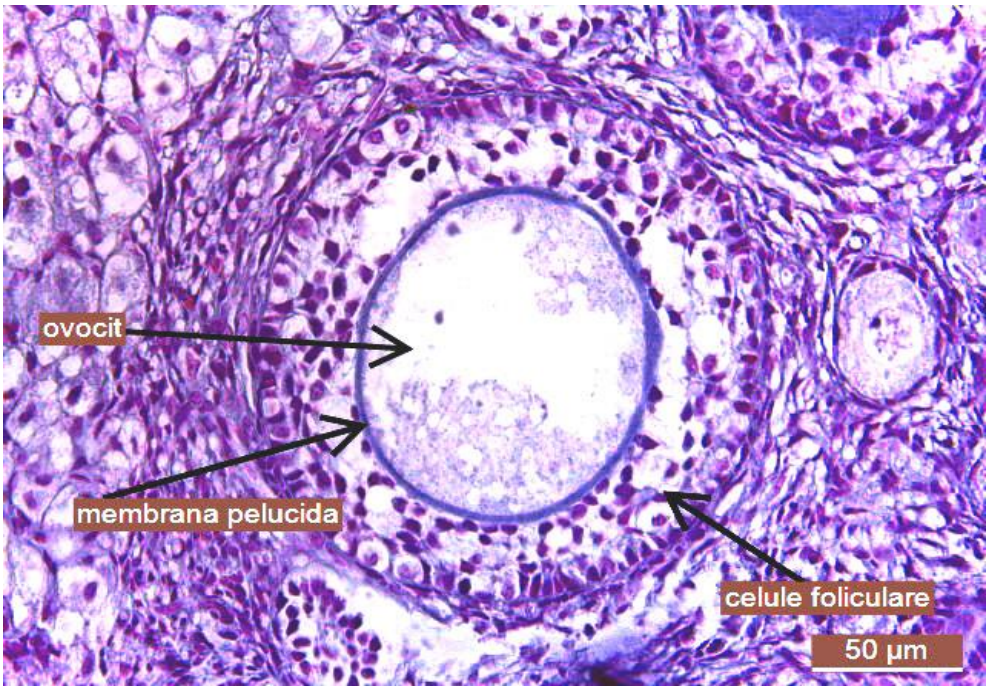



**Fig. 10.5 Zona corticală a ovarului de iepuroaică. Folicul secundar. Col HEA x400**

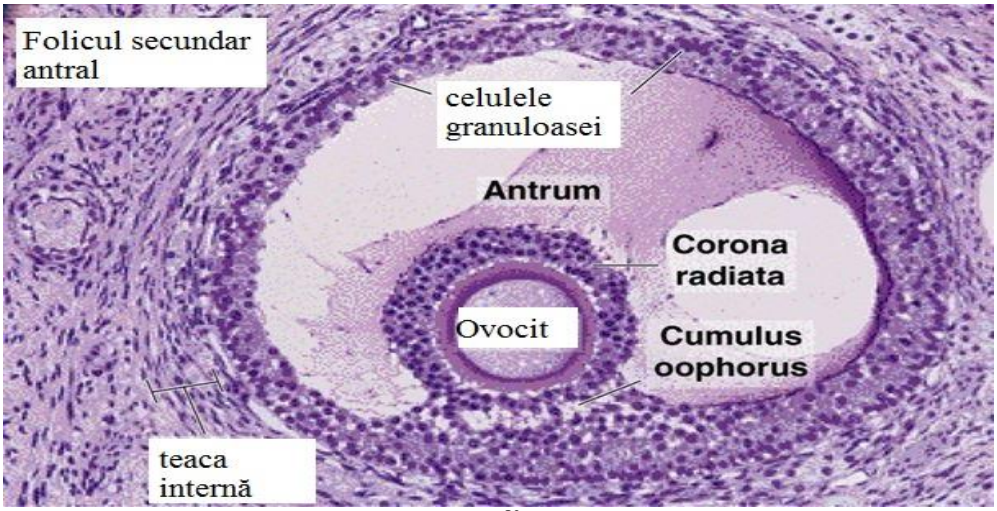



**Fig. 10.6 Ovar. Folicul secundar antral[20]**

Ele ramân atașate de ovocit și sunt expulzate din foliculul ovarian în cazul dehiscenței foliculare. ***Celulele granuloasei sub acțiunea hormonului foliculostimulant (FSH din adenohipofiză) sintetizează aromataza, enzimă care transformă androstendiona transferată de la celulele tecii interne în hormoni estrogeni***[8,17].

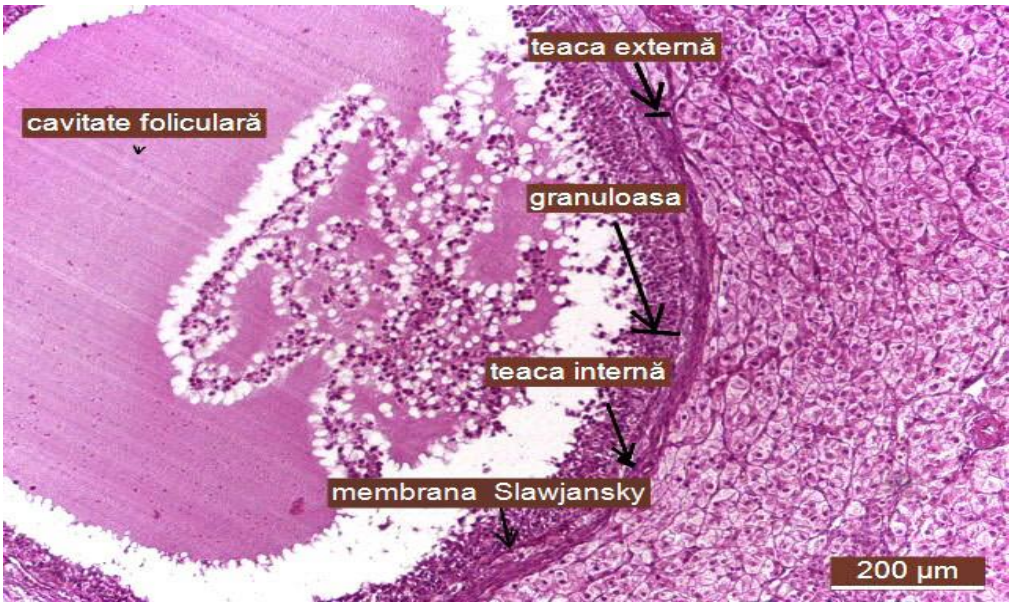



**Fig. 10.7 Ovar de vacă. Folicul secundar antral. Col HE x100**

***Fibroblastele stromale*** suferă și ele o serie de modificări în același timp cu ovocitele și celulele granuloase. Modificările constau în ***diferențiere, pentru a forma două teci concentrice, internă și externă. Teaca externă este formată din fibroblaste, care înconjoară teaca internă. Intre cele două teci nu există o demarcație clară***. Același lucru se poate spune și de teaca externă și stroma zonei corticale. ***Intre teaca internă și celulele granuloase există o membrană bazală groasă*** Slawjanski, care delimitează cele două zone, vizibilă și la microscopul optic[2,3,9](fig. 10.8). ***Celulele tecii interne*** prezintă intracitoplasmatic organite bine reprezentate cu rol în ***sinteza hormonilor steroizi (androstendiona precursoare a hormonilor estrogeni)*** mitocondrii, reticul endoplasmic neted și numeroase incluziuni lipidice[8,10]. Printre celulele tecii interne se află capilare care formează plexuri în jurul celulelor secretoare.

Dintre foliculii selectați pentru foliculogeneză, în funcție de specie unul sau mai mulți vor fi dominanți și vor deveni foliculi maturi iar restul suferă atrezie. Foliculul dominant, după parcurgerea etapelor foliculogenezei devine matur sau folicul de Graaf și în final ovulează[4,5].

***Foliculul de Graff. Ovocitul este de ordinul II înainte de ovulaţie şi începe a II-a diviziune meiotică, eliminându-se primul globul polar***. Acesta conţine foarte puţină citoplasmă şi rămâne inabordabil în interiorul zonei pelucida. Antrumul folicular se măreşte iar granuloasa se află la periferia foliculului (fig. 10.9). ***Cumulus ooforus diminuează, lăsând ovocitul înconjurat de câteva rânduri de celule ale coroanei radiata şi ataşat de zona granuloasei prin punţi subţiri de celule*** (fig. 10.10). Înainte de ovulaţie, la foliculii dehiscenţi ***aceste punţi se rup şi ovocitul înconjurat de coroana***

***radiata pluteşte liber în interiorul foliculului***. În acest stadiu foliculul are diametrul de 1,5-2,5 cm şi proemină la suprafaţa ovarului. ***Celulele de la suprafaţa ovarului sunt aplatizate şi atrofiate, iar stroma subţire degenerează, fiind avascularizată[6,14,15].***

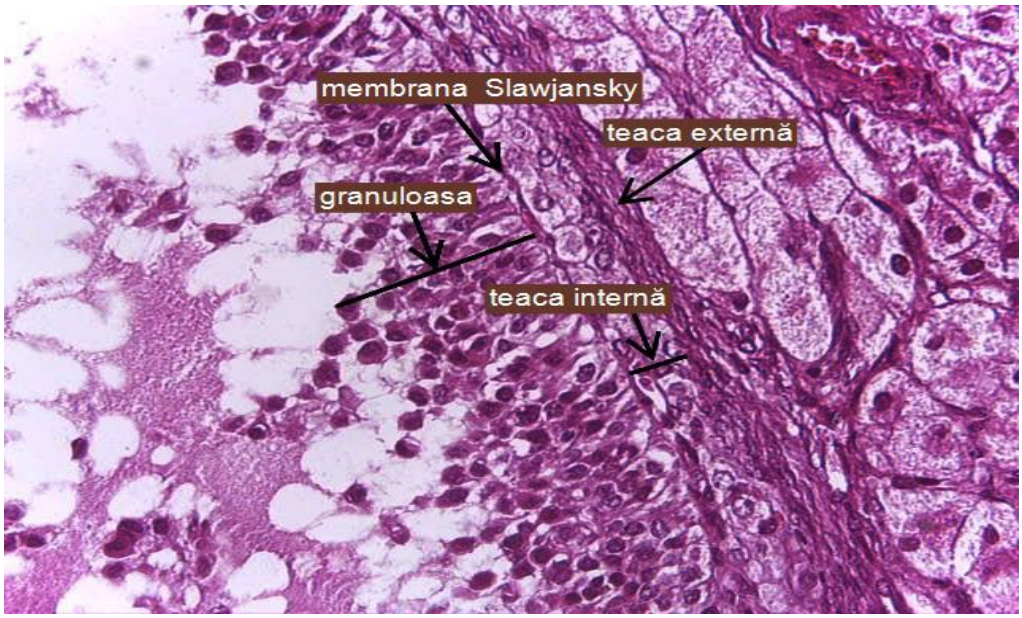



**Fig 10.8 Ovar de vacă. Peretele foliculului cavitar. Col HE x400**

Ovulaţia se produce sub ***influenţa hormonului luteinizant***, secretat de celulele lobului anterior al hipofizei Aceste celule sunt stimulate de creșterea concentraţiei hormonilor estrogeni, sintetizaţi de foliculul matur. În timp scurt de la creşterea concentraţiei plasmatice a LH-ului, se produce o ***creştere a fluxului sanguin ovarian, extravazarea proteinelor din capilare şi din venulele postcapilare ovariene, urmată de apariţia edemului***. Totodată ***se produce local o creştere a concentraţiei de prostaglandine, vasopresină, histamină şi colagenaza.*** Acidul ***hialuronic este sintetizat de celulele granuloase. La nivelul unei regiuni limitate a peretelui folicular se reduce rezistenţa datorită degradării fibrelor de colagen din structura albugineei, prin ischemie şi moartea unor celule***. Scăderea rezistenţei peretelui folicular, însoţită de creșterea presiunii lichidului şi a activităţii celulelor contractile duce la dehiscenţa peretelui folicular extern şi ***eliberarea ovocitului, înconjurat de celulele coroanei radiata. In peretele folicular apare şi o zonă redusă avascularizată, transparentă numită stigmat follicular[4, 8,13].***

***Prima diviziune meiotică se finalizează înaintea ovulației, ovocitele fiice conțin jumătate din numărul de cromozomi ai celulelor de origine. Una dintre ovocitele fiice, secundare, care are dimensiuni mai mici, cu nucleu mic și o cantitate redusă de citoplasmă, constituie primul globul polar. După eliminarea primului globul polar, nucleul ovocitului restant trece la cea de-a doua diviziune meiotică și rămâne blocat în metafază***.

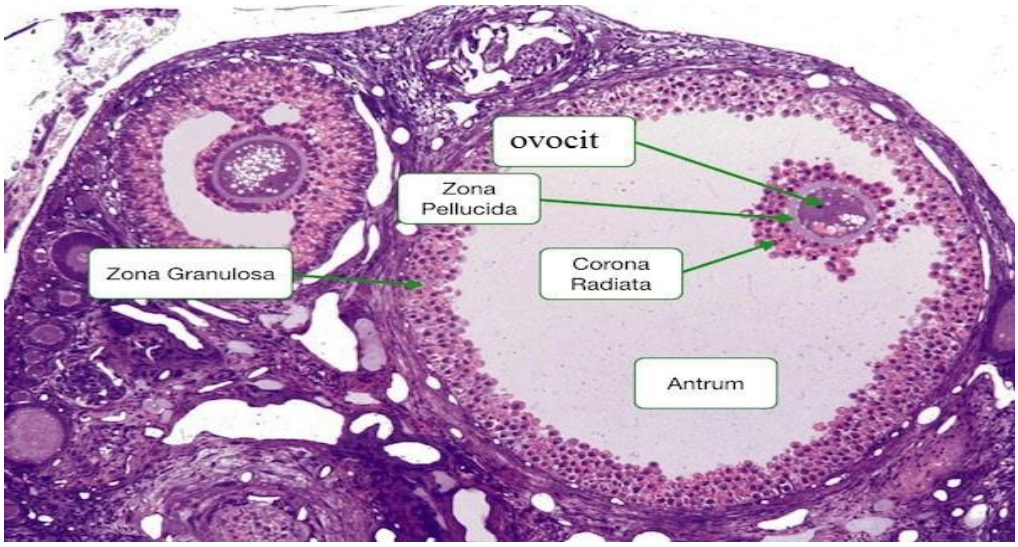



**Fig. 10.9 Ovarul la mamifere[21].**

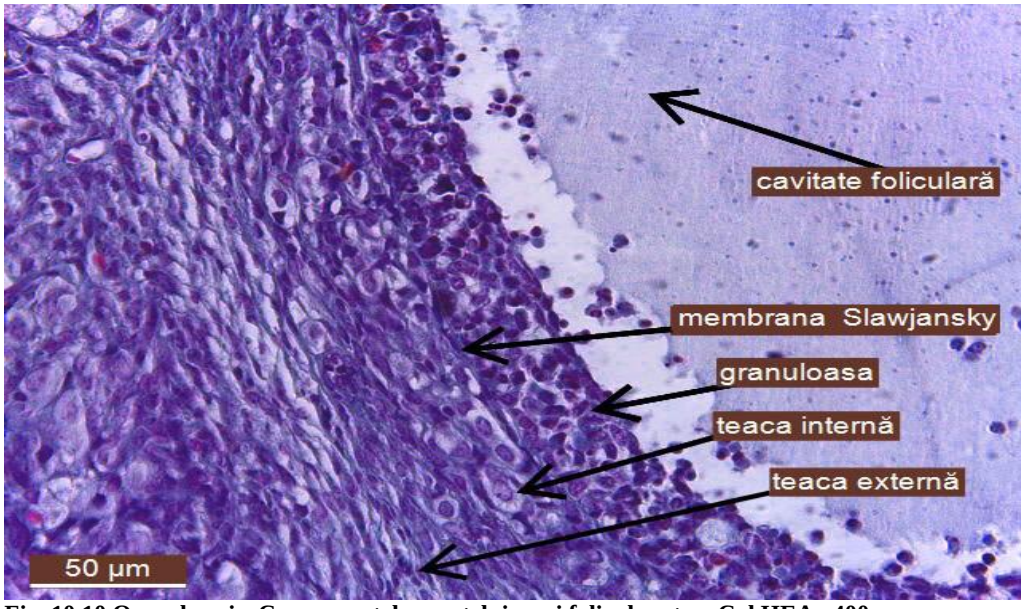



**Fig. 10.10 Ovar de oaie. Componentele peretelui unui folicul matur. Col.HEA x400**

In urma dehiscenței foliculare, ovocitul și primul globul polar înconjurați de zona pelucidă, *coroana radiata* și o cantitate de lichid folicular, părăsesc ovarul și sunt captate de pavilionul trompei uterine. Fecundarea ovocitului are loc la nivelul trompei uterine. În cazul în care nu are loc fecundarea în 12-36 de ore în funcție de specie, ovocitul degenerează[7,8,13].

***Celulele granuloase și ale tecii interne ale foliculului dehiscent se reorganizează și structurează corpul luteal sau corpul galben, localizat în zona corticală a ovarului***. In timpul ovulației este eliminat ovocitul dar și lichidul folicular, ceea ce determină colabarea pereților foliculari care devin plicaturați. In cavitatea foliculară se acumulează temporar sânge care coagulează (fig.10.11). Coagulul hematic și țesutul conjunctiv sunt eliminate treptat; inițial ocupă zona centrală a corpului luteal[2,3,4].

***După ovulație, celulele granuloase nu se divid, dar cresc în volum, se hipertrofiază (au diametrul de 20-35µm) ocupând o proporție de 80% din parenchimul corpului luteal***. Numite și celule luteale granuloase acestea prezintă caracteristicile morfologice ale celulelor secretoare de hormoni steroizi. Celulele tecii interne intră în structura corpului luteal, dar au o structură similară celor luteale granuloase fiind însă mai mici (15 µm). Aceste celule sunt situate în zona plicaturată a corpului luteal (fig.10.12; 10.13). De la nivelul tecii interne, capilarele sanguine și limfatice pătrund în corpul luteal, unde formează o rețea vasculară bogată[16,17].

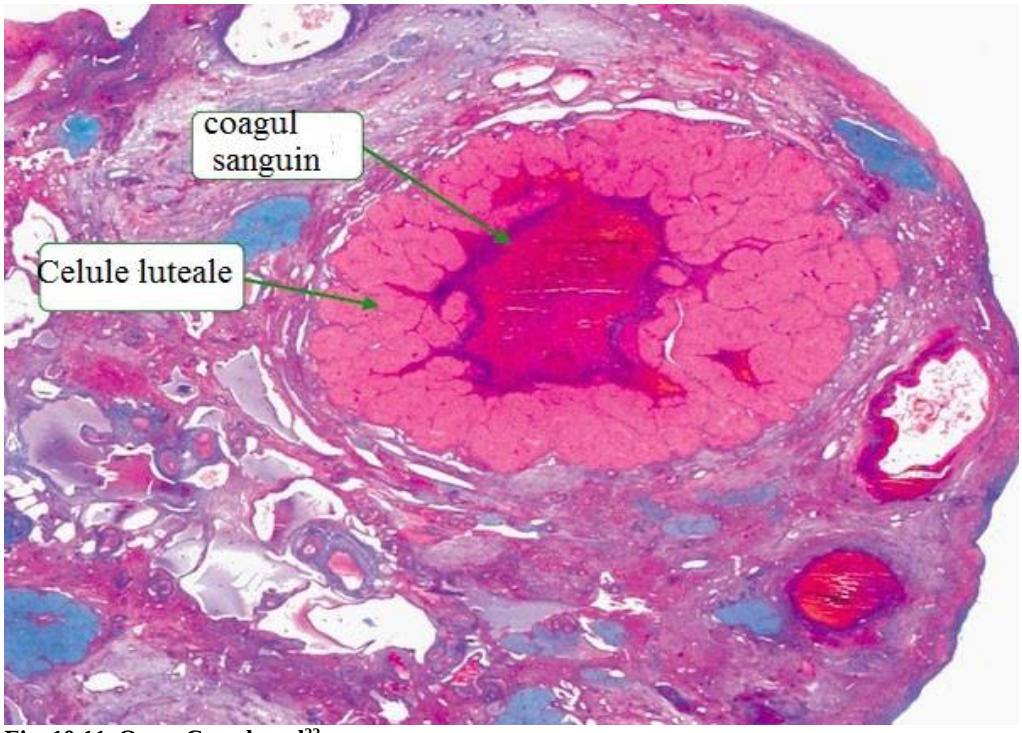



**Fig. 10.11 Ovar. Corp luteal[22].**

***Corpul luteal se formează sub influenţa hormonului luteinizant (LH) sintetizat de celulele adenohipofizei. Sub influența LH-ului celulele luteale își modifică seturile enzimatice și încep să secrete progesteron și estrogeni***. Aceștia iniţiază secreţia glandelor endometrului uterin, care proliferează sub influenţa

estrogenilor secretaţi de foliculi înainte de ovulaţie. Modificările mucoasei se produc pentru implantarea ovulului fecundat, numit zigot[2,14].

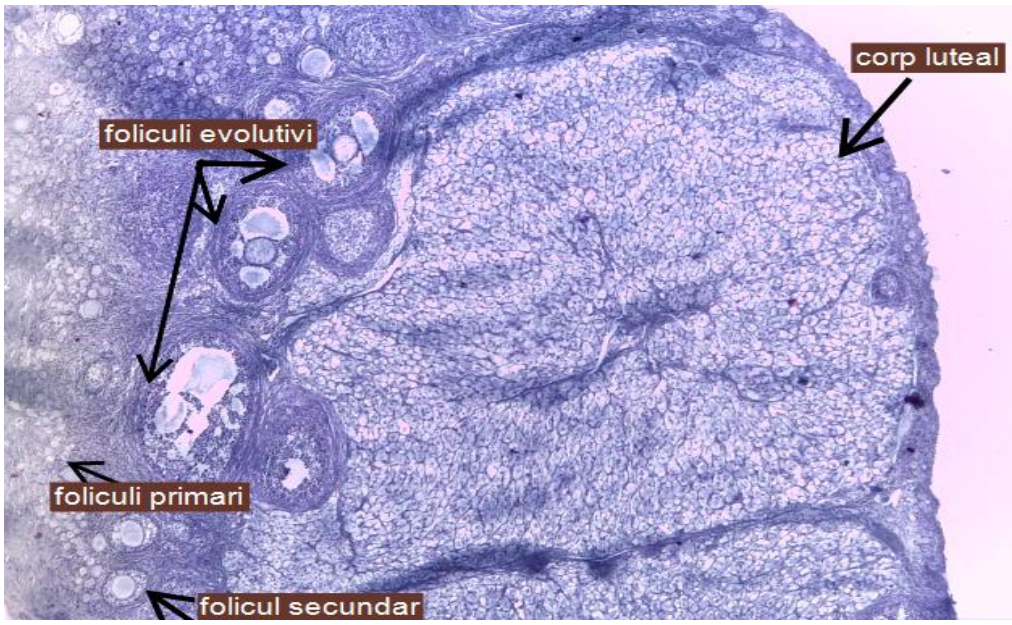



**Fig. 10.12 Ovar de oaie. Col HEA x40**

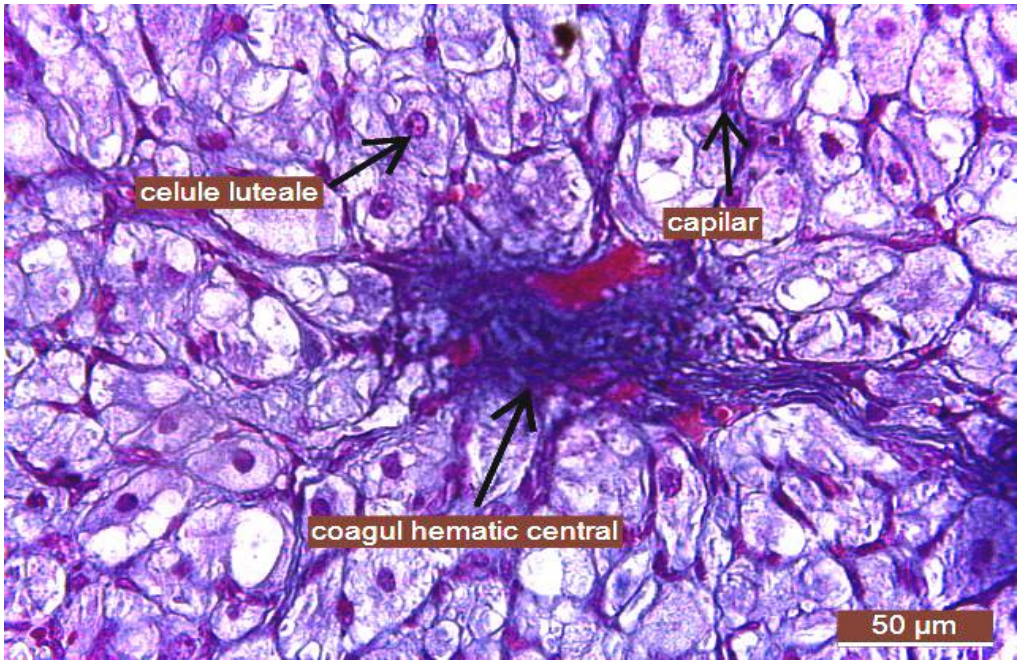



**Fig. 10.13 Ovar de vacă. Corp luteal. Col HEA x400**

***Producerea progesteronului de către corpul luteal este dependentă de LH, secretat de lobul anterior al hipofizei, dar creşterea nivelului progesteronului inhibă prin feed-back producerea şi eliberarea LH. Dacă nu se produce fecundaţia, corpul luteal regresează după 12-14 zile de la ovulaţie, formând o structură mai puţin funcţională, respectiv corpus albicans (***corpul alb) (fig. 10.14). Odată cu regresia corpului luteal încetează şi secreţia estrogenilor şi a progesteronului şi în acelaşi timp la unele specii are loc desprinderea endometrului[6,7].

**Fig. 10.14 Ovar. Corpus albicans[23].**

Implantarea ovulului fecundat în peretele uterin determină secreţia gonadotropinei corionice, de către mucoasa uterină, hormon care trece în circulaţia sanguină. Aceasta suplineşte rolul LH, menţinând funcţia corpului luteal de secreţie a estrogenilor şi progesteronului până la 12 săptămâni de gestaţie (la femeie şi alte specii cu gestaţie de 9 luni). După această perioadă corpul luteal regresează şi se transformă în corp alb, iar placenta are rolul de a secreta estrogeni şi progesteron până la parturiţie[6, 7, 9].

***Corpul galben format involuează, macrofagele având un rol important în fagocitarea resturilor celulare. Fibroblastele din stroma adiacentă pătrund în caviatea rămasă și formează o cicatrice structurată din țesut conjunctiv dens numită corp alb sau corpus albicans datorită cantității mari de colagen[4,8].***

In cazul în care se produce fecundarea și se instalează gestația, mucoasa uterină suferă o serie de modificări proliferative. Celulele trofoblastice ale zigotului elaborează un hormon numit gonadotropină corionică, implicată în stimularea funcției secretorii a celulelor corpului luteal, acțiune similară LH-ului. Prin acest hormon este blocat

procesul de degenerare a corpului luteal, acesta prin funcția sa asigurând progesteronul. Rolul progesteronului este de a stimula funcția de secreție a glandelor uterine, care asigură nutriția zigotului pe o perioadă premegătoare dezvoltării placentei. Corpul galben activ în această perioadă se numește corp galben de gestație, persistă aproape jumătate din perioada de gestatie apoi degenerează transformându-se într-un corp alb, mai mare decât cel format în lipsa fecundației[2,3,4].

***Foliculii atretici. Procesul de atrezie foliculară (degenerare) este întâlnit în mai multe stadii ale dezvoltării ovarului***. Atrezia continuă până la pubertate şi în toată perioada reproductivă. La fiecare ciclu ovarian aproximativ 20 de foliculi încep să se dezvolte, dar unul singur ajunge la maturitate şi suferă dehiscenţa foliculară, ceilalţi suferă atrezia. ***Atrezia foliculară constă în moartea ovocitului şi a celulelor foliculare, care sunt fagocitate de fagocitele ovariene. Caracteristica atreziei foliculare constă în încetarea mitozei celulelor granuloase, detaşarea lor de membrana bazală, urmată de moartea acestora inclusiv a ovocitei (fig. 10.15).***

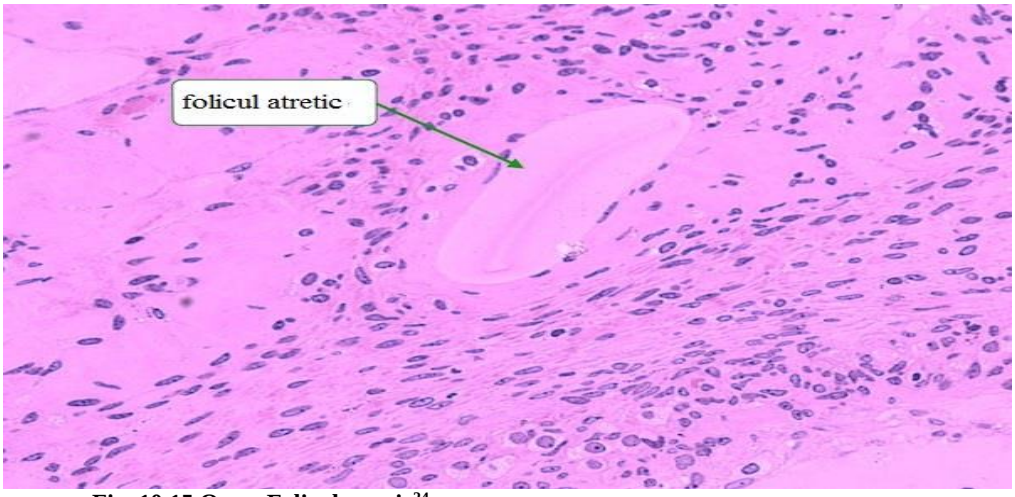



**Fig. 10.15 Ovar. Folicul atretic[24]**

In zona respectivă ajung macrofagele, care fagocitează resturile celulare. Ulterior, fibroblastele pătrund în cavitatea foliculară rămasă unde sintetizează colagen formându-se o cicatrice persistentă[6,8].

***Atrezia unui folicul secundar se caracterizează prin aceea că ovocitul este degenerat şi celulele granuloasei sunt dezagregate. Atrezia avansată se caracterizează prin îngroşarea membranei bazale*** dintre celulele granuloasei şi a tecii interne, formând aşa numita membrană sticloasă. Ultimul stadiu al foliculilor atretici se caracterizează printr-o structură formată din ţesut conjunctiv fibros numit şi corpus fibros care progresiv dispare complet[6,17].

***Corpul alb (corpus albus) este o masă de ţesut fibros inactiv, care se formează în urma involuţiei corpului luteal. Celulele secretorii ale corpului luteal degenerate suferă autoliza şi sunt fagocitate de macrofage. Ţesutul conjunctiv vascularizat***

***regresează*** şi se formează o cicatrice conjunctivă, relativ acelulară, conţinând câteva fibroblaste.

Celulele interstiţiale situate izolat sau în grupuri mici la nivelul stromei corticale, sunt stimulate de LH pentru sinteza hormonilor steroidieni[6,8,17].

***Vascularizaţia ovarului.*** Arterele ovariene desprinse din aortă se ramifică după intrarea în ovar. Ramificaţiile mici formează un plex la joncţiunea corticomedulară şi de aici pornesc radiar arteriole, în cortex, care se ramifică şi se anastomozează, pentru a forma arcade vasculare, care dau o reţea bogată de capilare în jurul foliculilor. Venele drenează având un traseu invers sistemului arterial, cele medulare, fiind în general largi. Vasele limfatice ajunse în stroma perifoliculară sunt drenate de vase mai largi, care se dispun heliocoidal în jurul venelor[1,10].

Inervaţia ovarului se face prin fibre simpatice, care inervează atât vasele sanguine, cât şi fibrele musculare netede situate în stroma din jurul foliculilor, având un rol important în maturarea foliculilor şi în ovulaţie.

## 10.2 Căile genitale femele

Tractusul genital femel este constituit din: ***oviducte, uter, cervix, vagin, vestibul vaginal şi vulvă. Cu excepţia vulvei, toate segmentele au următoarea structură de la interior la exterior: mucoasă, musculoasă, seroasă sau advenţie.***

### 10.2.1 Structura histologică a oviductelor

Oviductele conduc ovocitul de ordinul II de la suprafaţa ovarului şi constituie locul unde are loc formarea ovulului şi fecundaţia de către spermatozoizi.

***Oviductele (Fallopian) se extind de la ovar la uter. Un capăt al oviductului penetrează și se continuă cu uterul; celălalt capăt se deschide în cavitatea peritoneală în vecinătatea ovarului***. Asemănător unui tunel, oviductul este divizat anatomic în patru părţi: infundibulum, ampula, istm şi partea interstiţială. ***Infundibulii, cu formă de pâlnie, prezintă extensii subțiri, asemănătoare unor degete, numite fimbrii, legate strâns de ovar, care se mişcă, pentru a se aplica deasupra foliculilor de Graff. Infundibulul se continuă cu a doua regiune numită ampulă, porțiune largă și lungă, unde are loc fecundaţia. Ismul este scurt și îngust, legat de fiecare corn uterin la uter[3,4].***

Mucoasa care căptuşeşte oviductul prezintă pliuri longitudinale ramificate, care realizează un adevărat labirint mai ales la nivelul ampulei tubare (fig. 10.16; 10.17; 10.18; 10.19). Acestea sunt foarte proeminente în ampulă. Epiteliul mucoasei este prismatic, format din 3 tip***uri de celule: ciliate, secretoare (Peg) şi bazale. Celule secretoare elaborează secreţia propulsată spre uter, prin bătăile cililor. Această secreţie are un rol important în nutriţia, protecţia ovulului şi activarea spermatozoizilor (capacitaţia). Proporţia celulelor ciliate şi neciliate şi înălţimea epiteliului suferă variaţii ciclice, sub influenţa hormonilor ovarieni[5,16].***

Tunica musculoasă este formată din strat circular sau spiralat intern şi longitudinal extern.

Seroasa la exterior este un ţesut mezoteliofasciculat, reprezentată de peritoneul visceral şi se continuă cu ligamentele largi.

***Funcţiile oviductului.*** Ovocitul este antrenat în oviduct prin mişcări peristaltice uşoare ale straturilor musculare netede, circular (spiralat) intern şi longitudinal extern. Un rol important în mişcarea ovocitului. Acesta are şi lichidul oviductal, propulsat prin mişcarea cililor epiteliului care căptuşeşte oviductul.

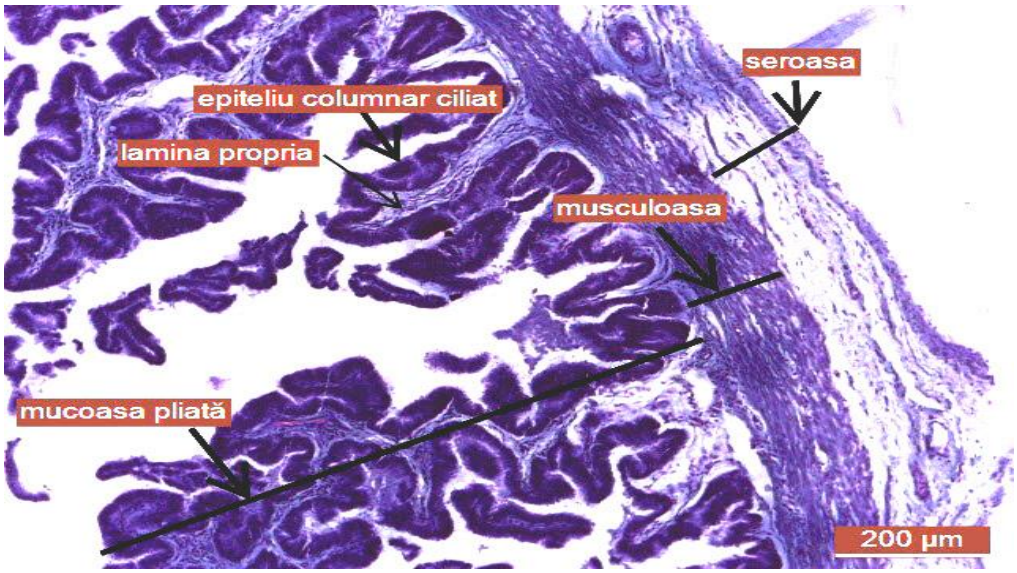



**Fig. 10.16 Oviduct de oaie. Structura histologică a oviductului. Col HEA x100**

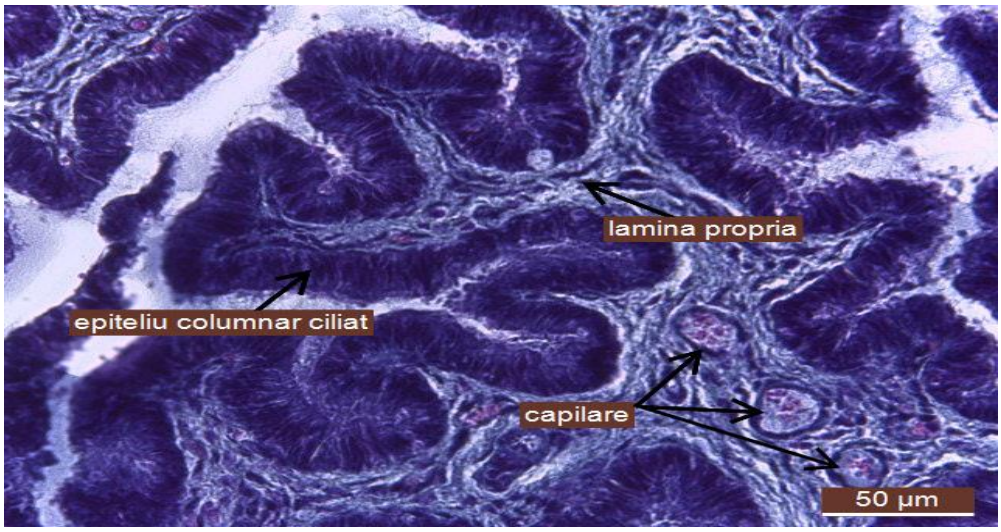



**Fig. 10.17 Oviduct de oaie. Mucoasa oviductului. Col HEA x400**

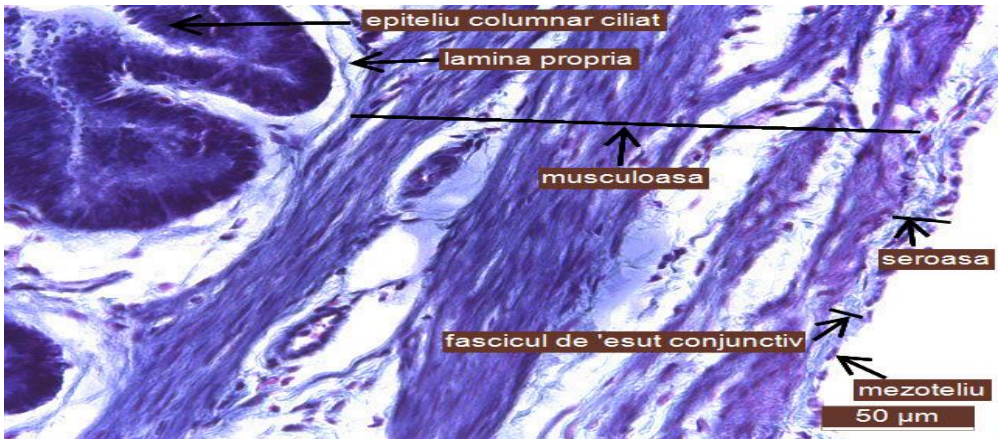



**Fig. 10.18 Oviduct de oaie. Col HEA x400**

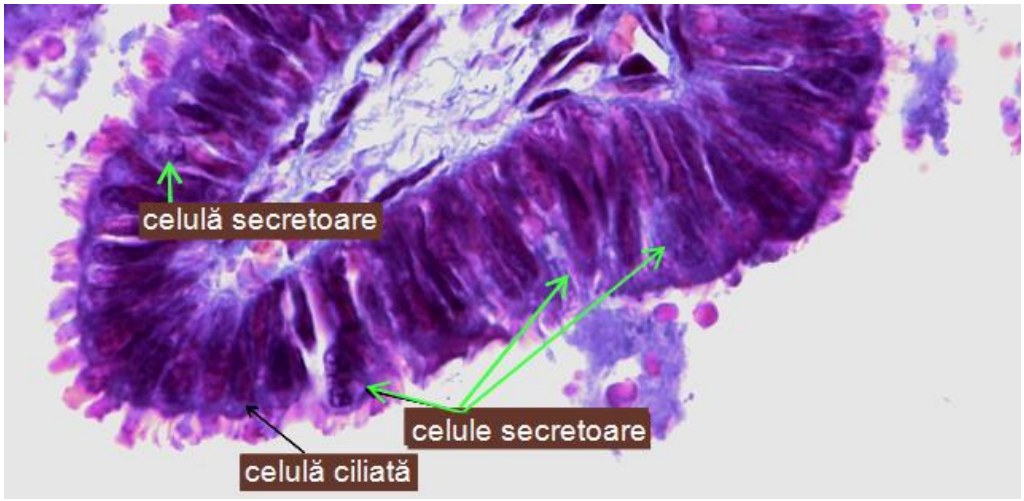



**Fig. 10.19 Mucoasa oviductului de oaie. Col HEA x900**

**Oviductul folosește ca și spațiu pentru fertilizare.** Celulele neciliate sunt secretoare***; sintetizează secreție nutritivă importantă inițial pentru ovocite, apoi pentru ovocitul fertilizat și embrion.*** Secreția glandelor uterine mențin viabilitatea ***spermatozoizilor în oviduct***; aici ei ***suferă capacitarea***, un proces complex biochimic și structural care ***activează spermatozoizii, care vor fertiliza ovulele***[5,6]**.**

Fecundația se desfăşoară în ampulă. Fecundația reprezintă și un stimul necesar ovocitului pentru a finaliza cea de-a doua diviziune. Coroana radiata se menține în momentul fecundației, dar dispare în cursul migrației transtubare a ovulului fecundat. După fecundare se formează zigotul, care se divide și împreună cu pelicula de lichid tubar, sub acțiunea contracției musculaturii tubare migrează după câteva zile în uter[14,16].

### 10.2.2 Structura histologică a uterului

***Uterul este format din mucoasă, musculoasă, parțial seroasă și adventice (țesut conjunctiv). Mucoasa sau endometrul care căptuşeşte uterul, constituie mediul pentru dezvoltarea fetusului.***

Endometrul este constituit din ***epiteliul prismatic simplu, format din celule ciliate și secretoare sprijinit pe membrana bazală, lamina propria sau stromă, bogată în fibroblaste, fibre de colagen (tip III) substanță fundamentală şi glande tubuloase simple sau ramificate. Epiteliul glandular este constituit din celule secretoare și un număr mic de celule ciliate***[3,4,16] (fig. 10.20).

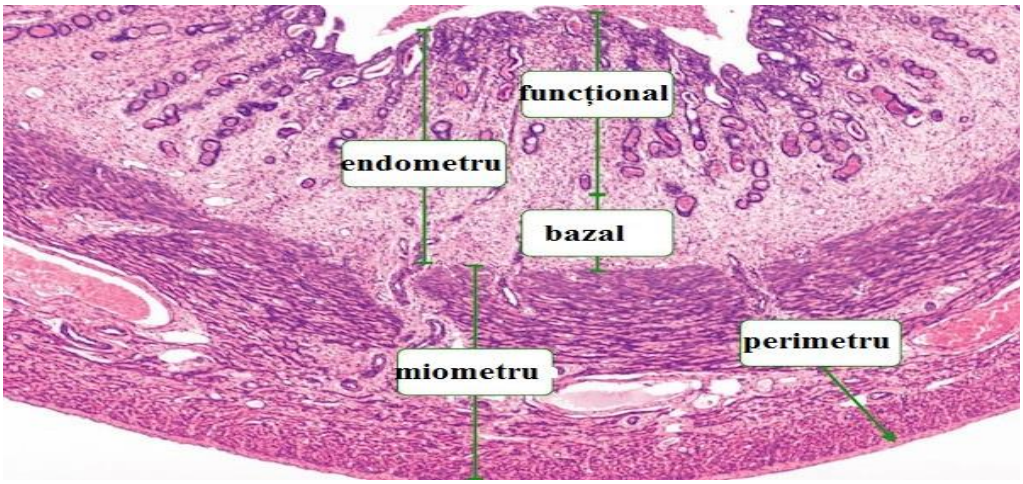



**Fig. 10.20 Structura histologică a uterului**[25]**.**

***Epiteliul mucoasei uterine prezintă modificări asociate cu ciclul ovarian. Înălțimea epiteliului mucoasei uterine este maximă în faza foliculară, moment în care foliculii ovarieni sunt maturați și nivelul estrogenilor din circulația sanguină este mare***[7,8]**.**

***Endometrul poate fi subîmpărțit în două zone: bazală, profundă formată din porțiunile terminale ale glandelor situate în lamina propria și o alta funcțională.***

***Zona funcțională*** este structurată din ***epiteliul de suprafață al mucoasei și porțiunea superioară a laminei propria care include glande uterine și țesutul conjunctiv al laminei propria. Numeroase transformări se produc în zona funcțională a endometrului în timp ce zona bazală ramâne aparent neschimbată***[7, 8.17](fig. 10.21; 10.22).

***Modificările hormonale ale uterului***

Hormonii estrogeni şi progesteronul, controlează fiecare segment al sistemului reproductiv femel. ***Endometrul suferă modificări ciclice sub influența celor doi hormoni, oferind mediul pentru implantarea ovulului fecundat. Se disting două faze: proliferativă şi de secreţie***:

Începutul fazei proliferative coincide cu inițierea foliculogenezei, cu trecerea foliculilor de la stadiul preantral la cel antral. Odată cu evoluția acestora se dezvoltă și teaca internă care începe secreția hormonilor precursori ai androgenilor asociată cu creșterea progresivă a estrogenilor plasmatici.

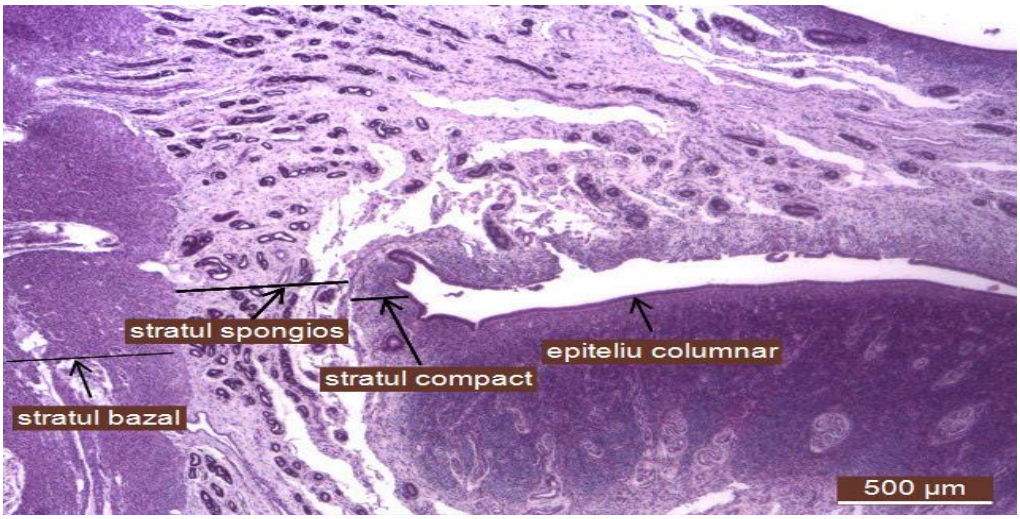



**Fig 10.21 Uter de vacă. Col HEA x40**

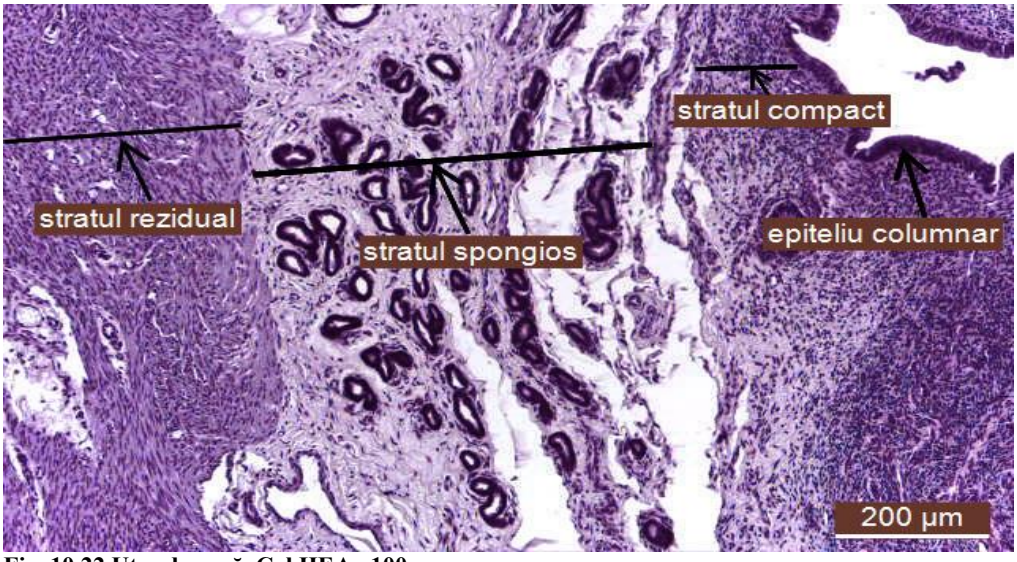



**Fig. 10.22 Uter de vacă. Col HEA x100**

***Hormonii estrogeni stimulează proliferarea celulelor endometriale. Glandele formate sub influența estrogenilor au un lumen îngust și sunt căptușite de un epiteliu cilindric unistratificat (fig. 10. 23; 10.24). Treptat aceste celule se hipertrofiază fiind pregătite pentru faza*** secretoare[7,8].

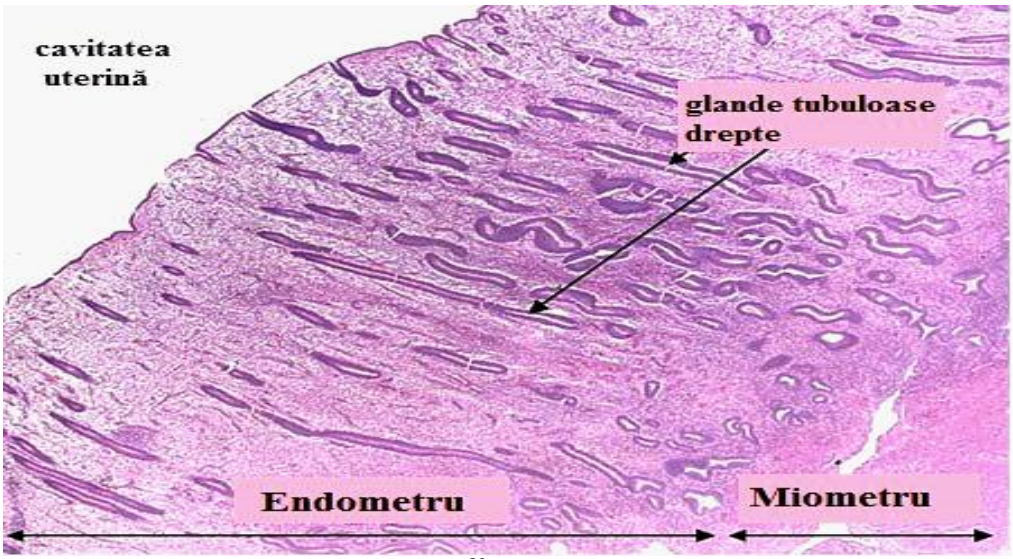


**Fig. 10.23 Uter. Glande drepte in endometru**[26]

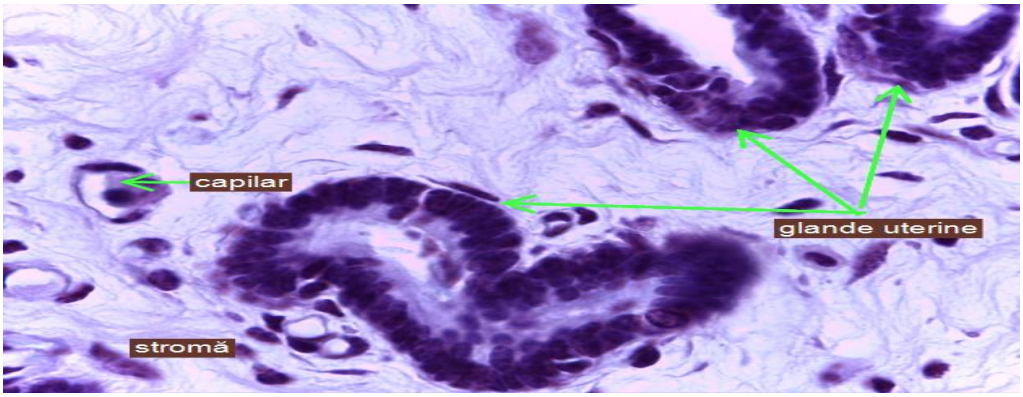


**Fig. 10.24 Uter de vacă. Glande drepte in endometru. Col HE x900.**

***Faza secretorie este iniţiată şi susţinută de progesteron, secretat de corpul luteal, după ovulaţie***. ***Secreţia elaborată de glande este bogată în glicogen, necesar hrănirii ovulului fecundat***. Ulterior secreţia este bogată în glicoproteine, secretate prin apocrinie. In lumenul glandelor se observă secreția care determina distensia glandelor[17] (fig. 10.25; 10.26).

In urma fecundației, zigotul este propulsat în uter și se produce nidația. ***Se consideră că secreția glandelor uterine este principala sursă nutritivă a zigotulu***i înaintea nidației. Contracția miometrului este inhibată de progesteron pentru a favoriza nidația zigotului.

Dacă fecundaţia nu are loc, progesteronul supresează eliberarea LH de către celulele adenohipofizei şi conduce la involuţia corpului luteal (prin *feed-back* negativ).

Reactivarea secreţiei de FSH iniţiază un nou ciclu al dezvoltării foliculare şi al secreţiei de estrogeni, deci de proliferare a endometrului pentru ciclul următor (fig. 10.27).

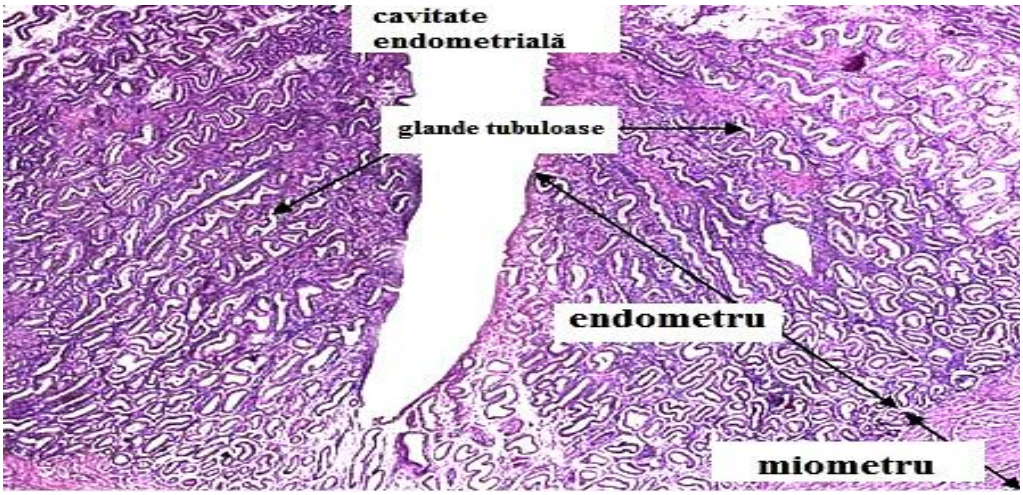



**Fig. 10.25 Uter. Endometru cu glande tubuloase sinuoase[26].**

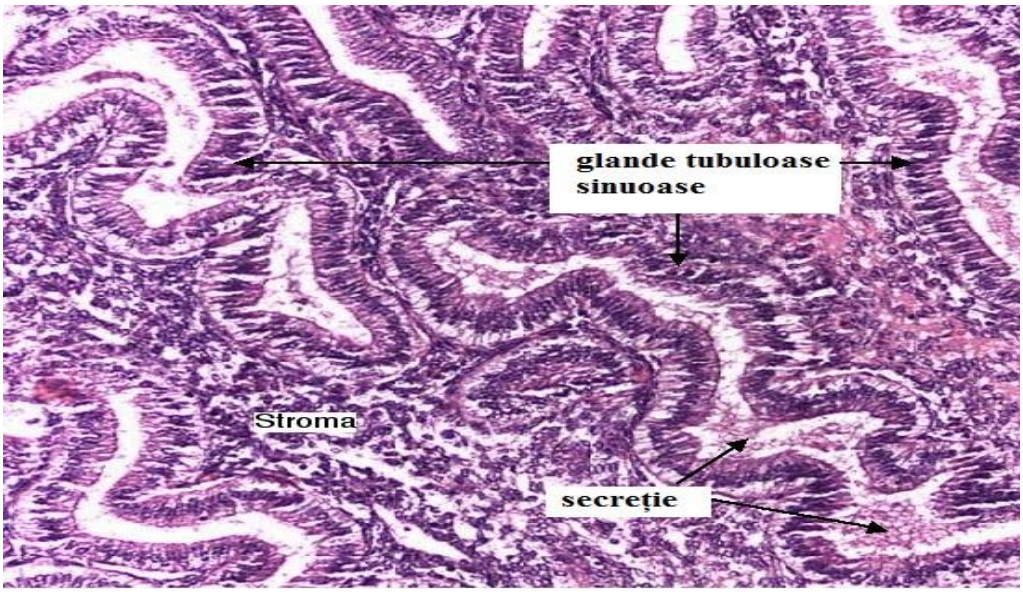



**Fig. 10.26 Uter. Endometru cu glande tubuloase sinuoase[27]**

***Faza proliferativă continuă până în ziua a 14-a la femeie și la alte specii cu ciclul sexual de 28 de zile, când are loc ovulaţia şi începe faza secretorie, care culminează în a 28-a zi, când endometrul este eliminat parțial, dacă nu va avea loc implantarea ovulului fecundat***[7,8,16]. Musculoasa (sau miometrul), este formată din fascicule de fibre musculare netede, separate prin țesut conjunctiv, care cresc numeric

(hiperplazie) şi în volum (hipertrofie) în perioada gestaţiei, asigurând protecţia fetusului şi mecanismul pentru expulzarea lui la parturiţie. Fibrele musculare sunt dispuse pe 4 straturi imprecis delimitate și secretă colagen în perioada de gestație. După parturiție are loc distrugerea parțială a unui număr de fibre musculare netede, reducerea dimensiunii fibrelor musculare rămase, degradarea enzimatică a excesului de colagen din miometru, toate acestea duc la revenirea uterului la dimensiunile pregestaționale[10,18].

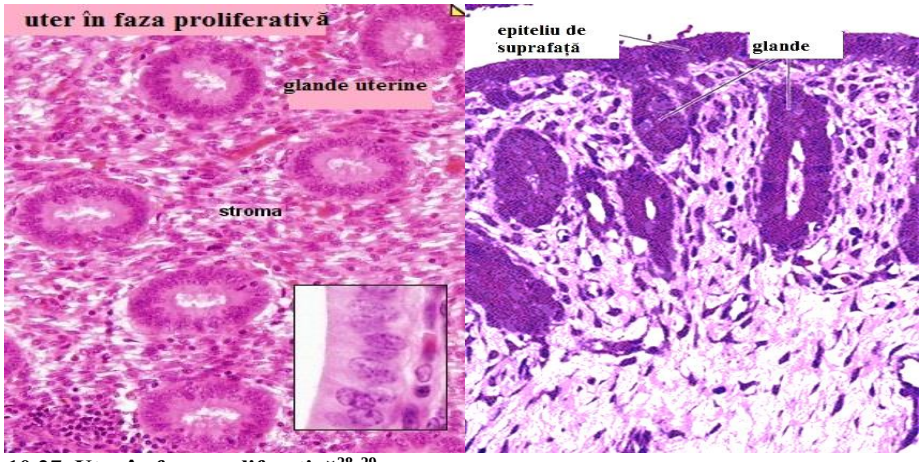



**Fig.10.27 Uter în faza proliferativă[28, 29].**

***Vascularizaţia.*** Arterele uterine arcuate sunt localizate în straturile mijlocii ale miometrului și se divid în artere drepte sau bazale rectilinii şi spirale sau helicoidale. Arterele drepte au un traiect scurt în endometru şi se ramifică, pentru a forma plexuri, care irigă stratul profund sau bazal. Arterele helicoidale sau spiralate sunt lungi şi dau numeroase plexuri capilare în jurul glandelor şi în stratul compact al endometrului[1,2].

### 10.2.3 Structura histologică a cervixului

***Cervixul are forma unui tub cilindric care leagă cavitatea uterină de vagin. În estrus se deschide pentru a accepta pătrunderea spermatozoizilor, astfel fiind posibilă fecundaţia.*** În timpul gestaţiei el se închide funcţia lui fiind de a proteja uterul de invazia bacteriană. Este capabil de o dilataţie mare, care să permită trecerea fetusului în timpul parturiţiei.

***Cervixul prezintă două zone: endocervixul sau cervixul propriu-zis şi ectocervixul, zonă de trecere la vagin. Mucoasa endocervixului este formată din epiteliu cilindric unistratificat, secretoare de mucus (fig. 10.28). Acesta se înfundă, dând naştere unor glande tubuloase simple, extrem de ramificate, căptuşite de celule secretoare de mucus*** (fig.10.29). Leucocitele apar sub formă de infiltraţii limfoide în *lamina propria* dar şi în mucusul endocervical de la suprafaţă[2,6]. Ectocervixul este căptuşit de un epiteliu pavimentos stratificat, care se continuă şi în vagin. Aceste celule nu conţin glicogen. Adesea este infiltrat de leucocite, formând o zonă de protecţie.

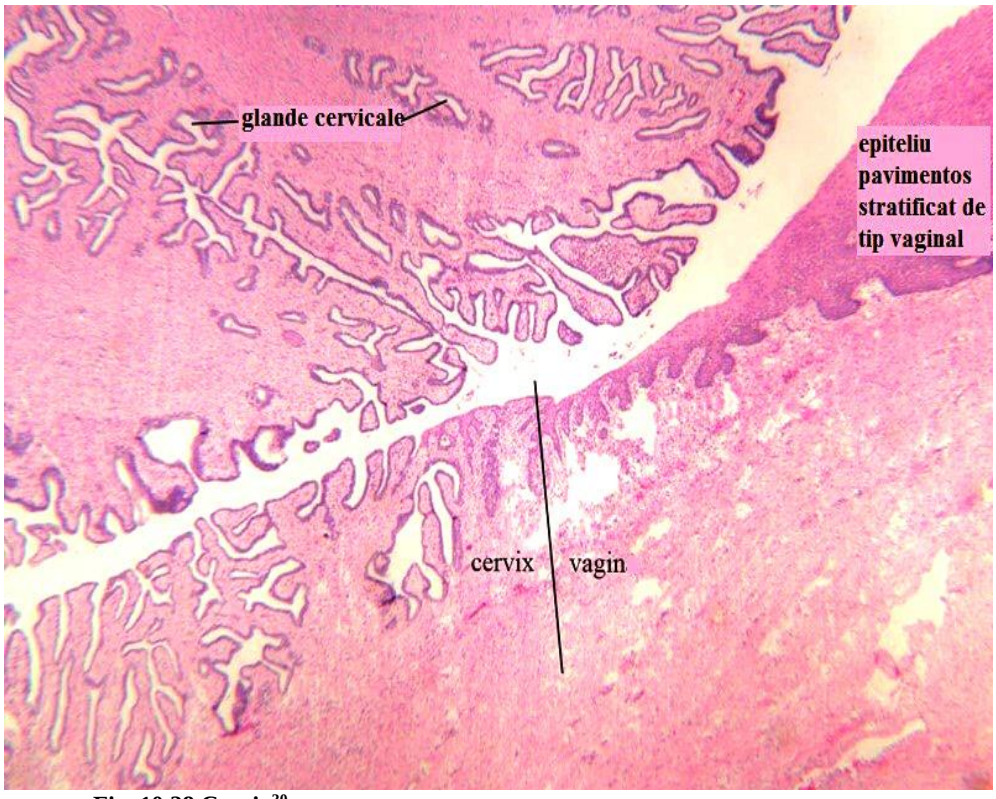



**Fig. 10.28 Cervix[30].**

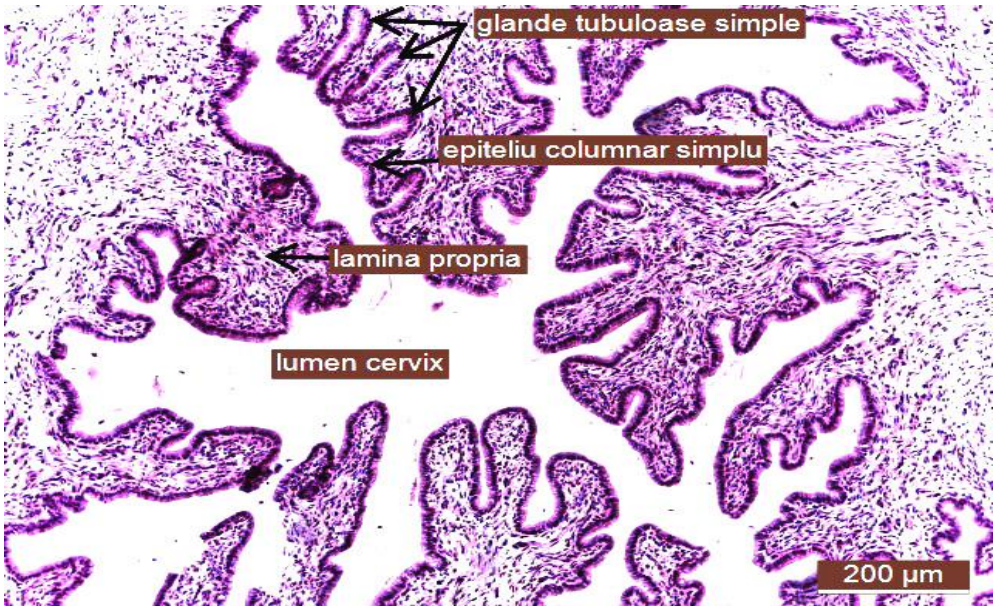



**Fig 10.29 Cervix de capră. Col HEA x100**

***În timpul ciclului ovarian glandele cervixului suferă modificări ciclice în activitatea secretorie*** (fig. 10.30; 10.31). ***În faza proliferativă estrogenii iniţiază secreţia unui mucus apos, care permite trecerea spermatozoizilor în uter în perioada de ovulaţie. După ovulaţie mucusul secretat este foarte vâscos formând un dop, care inhibă pătrunderea microorganismelor şi spermatozoizilor din vagin***. Secreția poate fi evidențiată prin colorația PAS și Albastru Alcian (fig.10. 31) Stroma cervixului este influenţată de hormoni în special de estrogeni la parturiţie. Aceştia reduc colagenul din stromă (datorită colagenolizei intense) înlocuindu-l cu apa din substanţa fundamentală ceea ce permite dilatarea[7,8].

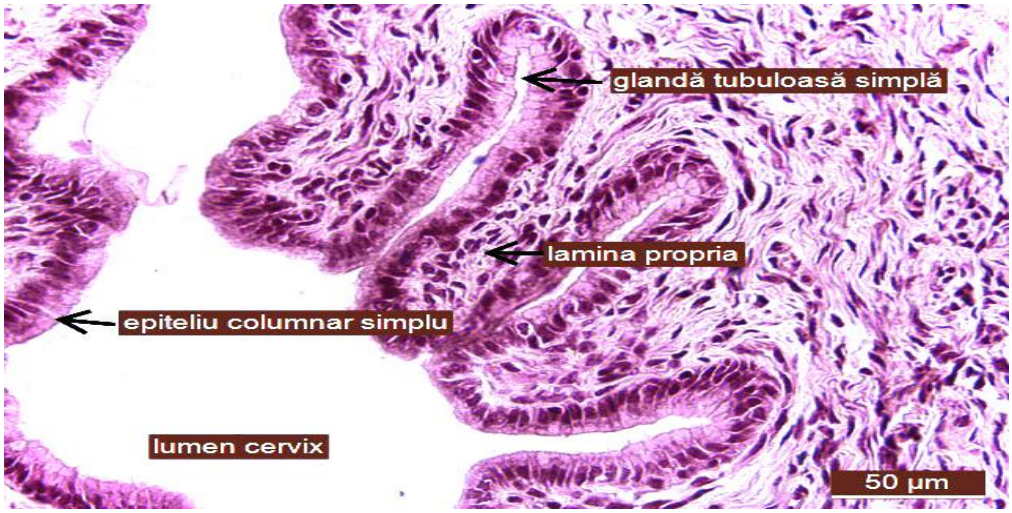



**Fig. 10. 30 Cervix de capră.Col HEx400**

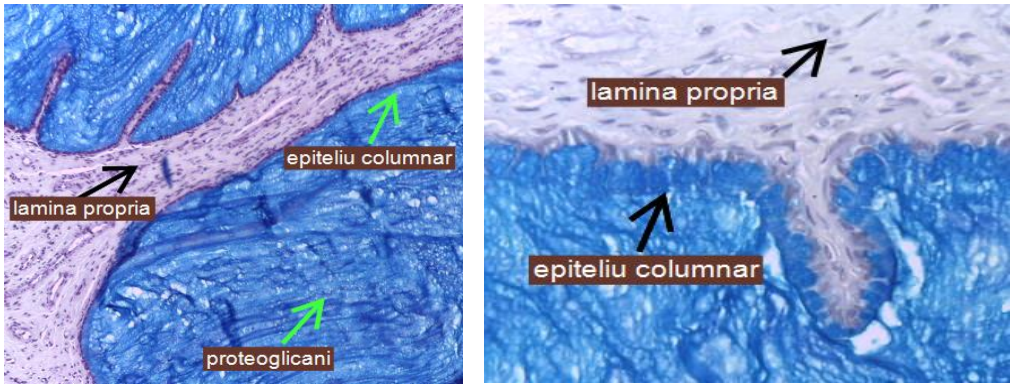
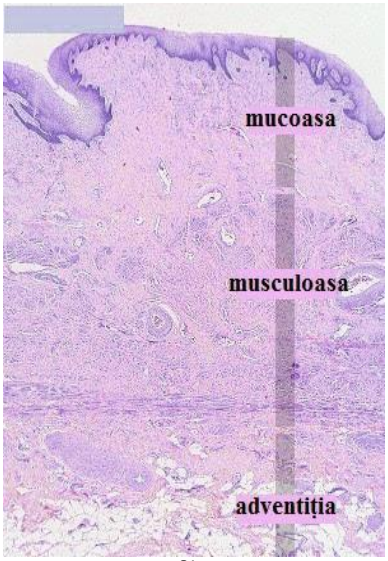



**Fig. 10. 31 Mucoasa cervixului. Cervix de vacă în estrus. Col Albastru Alcian x100 (a); x400 (b)**

### 10.2.4 Structura histologică a vaginului

Vaginul este un canal fibromuscular cu peretele format din mucoasă, musculoasă şi adventice (fig. 10. 32; 10.33).

Mucoasa este constituită din epiteliu pavimentos stratificat de tip vaginal. ***Epiteliul vaginal este format din următoarele straturi: bazal, parabazal, intermediar, celule precornificate și cornificate***[4,6].



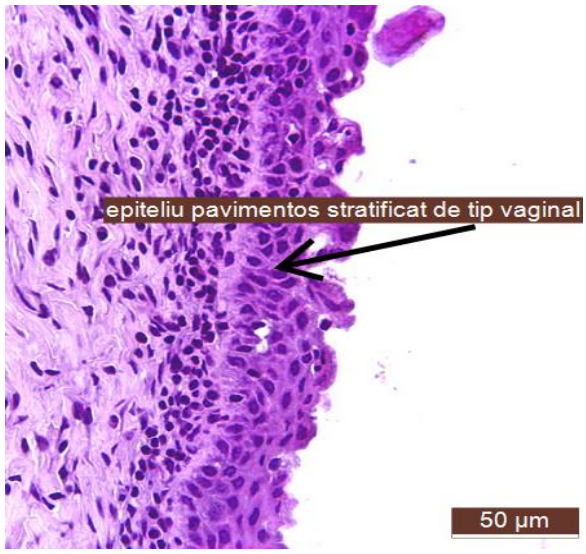




**Fig. 10.32. Vagin**[31]**. Fig. 10.33 Strucura mucoasei vaginale. Vagin de vacă. Col HEA x400**

Celulele epiteliului vaginal pot conține cantități reduse de cheratohialină, deși epiteliul nu se cheratinizează. ***Celulele epiteliale sunt stimulate de estrogeni; ele sintetizează și depozitează glicogen***, care ajunge în lumenul vaginal odată cu celulele exfoliate. Glicogenul este metabolizat de bacteriile vaginale și transformat în acid lactic care determină un pH scăzut. Rolul pH-ului acid este de a distruge anumite microorganisme patogene[7,8,17].

***Lamina propria este formată din tesut conjunctiv, bogată în fibre elastice şi lipsită de glande***. In *lamina propria* se găsesc un număr mare de limfocite și neutrofile. În stare relaxată peretele vaginului este colabat, cu lumenul obliterat iar mucoasa realizează pliuri profunde. Vaginul este lubrefiat de mucusul cervical şi un lichid trassudat de la reţeaua vasculară bogată, situată în lamina propria[3,7]. Întrepătrunderea laminei propria elastică cu stratul muscular permite distensia şi modificările care au loc în timpul parturiţiei[8].

***Musculoasa*** este formată din benzi de fibre musculare netede, aranjate în stratul circular intern, mai puţin definit şi un strat longitudinal extern. Adventiţia este formată din ţesut conjunctiv şi fuzionează cu stratul adventiţiei vezicii urinare[5,15].

## 10.3 Structura histologică a glandelor mamare

***Sunt glande endocrino-dependente, a căror evoluţie este legată de cea a gonadelor.*** Se formează prin înmugurirea ectodermului, de-lungul a două linii situate ventral, de-o parte şi de alta a liniei mediane, numite creste sau linii mamare. Odată cu

evoluţia embrionului ***din crestele mamare se diferenţiază noduli mamari primitivi situaţi în funcţie de specie pectoral, abdominal, inghinal***. La oaie, capră şi iapă se dezvoltă numai o pereche de noduli inghinali, în timp ce la cățea, scroafă, iepuroaică, şoricioaică şi cobăiţă se vor forma două şiruri de glande mamare. La vacă se dezvoltă două perechi de noduli inghinali care vor structura ugerul. ***Din nodulii mamari primitivi se vor forma mugurii epiteliali (fig. 10.34a,b ) care vor da naştere unui sistem canalicular ramificat care se termină cu structuri sferice (viitoarele alveole glandulare)***[2,3,4]**.**

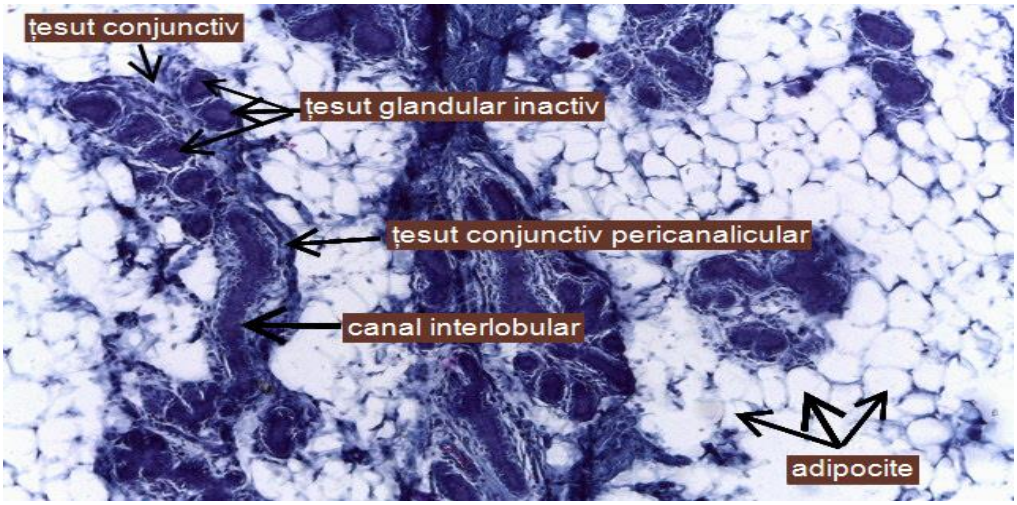



**Fig. 10.34 a Glandă mamară de viţică. Col HEA x100**

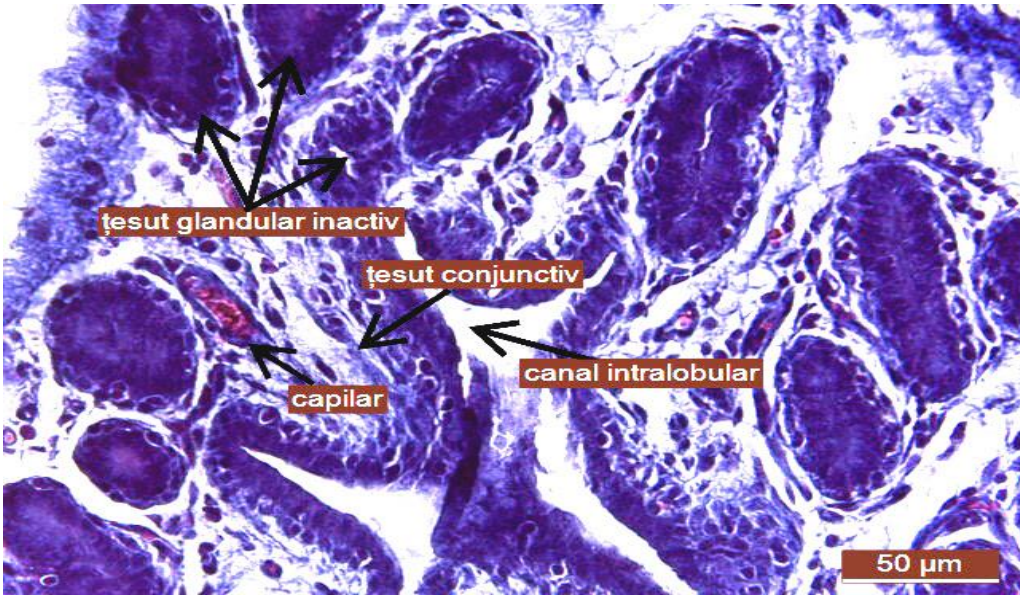



**Fig. 10.34b Glanda mamară de viţică. Col HEA x400.**

***Histologic, glanda mamară este tubulo-alveolară compusă, de tip apocrin. Este acoperită de piele foarte*** fină, sub care se află fascia superficială (o continuare a celei abdominale), din care se desprind septe, care împart ţesutul glandular în sferturi, lobi şi lobuli***. Fiecare lob mamar funcţionează ca o glandă de sine stătătoare, care prezintă un canal galactofor propriu cu rol excretor. Acestea se deschid separat la nivelul mamelonului unde se găsesc un număr variabil de orificii***[7,8] (fig. 10.35). ***Unitatea morfofuncţională a glandei este alveola glandulară***, de forme şi dimensiuni variabile în funcţie de perioada lactaţiei, vârstă şi starea de întreţinere a femelei. ***Este formată din epiteliu glandular şi celule mioepiteliale, legate de lamina bazală. Epiteliul glandular poate fi surprins în următoarele stadii: presecretor, de acumulare (etapa I), elaborare (etapa a-II-a) şi postsecretor (etapa a-III-a) (fig. 10.35).*** În stadiul presecretor celulele sunt prismatice joase, apoi devin înalte în cel de acumulare (fig. 10.36). ***La polul apical*** al acestora se ***acumulează lipide*** sub formă de picături, ***proteine (cazeina) care sunt exocitate şi glucide (lactoză), lactoglobuline, IgA şi unele enzime specifice***[8].

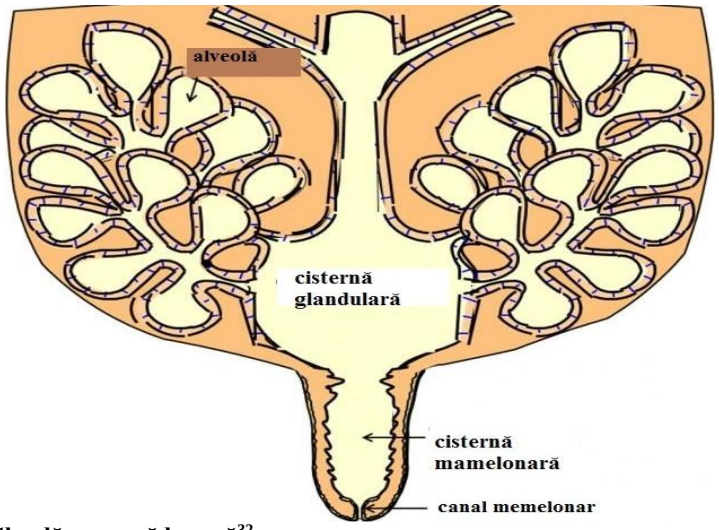



**Fig. 10.35 Glandă mamară la vacă[32].**

***Celulele glandulare în stadiul de elaborare suferă decapitarea. Astfel, produşii acumulaţi la polul apical ajung în lumen*** (fig. 10.37; 10.38). Aparatul Golgi este implicat în refacerea membranei polului apical. În stadiul postsecretor celulele sunt cubice cu nucleu central. Prolactina secretată de celulele din adenohipofiză stimulează secreţia lactată[5,7].

***Comparativ cu plasma laptele conţine de 9 ori mai multă grăsime, de 90 ori mai multe glucide şi de 13 ori mai mult calciu[4].***

***Canalele*** de ***excreţie sunt: intralobulare, care se reunesc în canale galactofore mici, căptuşite de epiteliu prismatic simplu şi celule mioepiteliale***

***sprijinite pe lamina bazală. Celulele mioepiteliale ale alveolelor şi canalelor de excreţie se contractă sub influenţa ocitocinei*** (elaborată de neuronii din nucleul paraventricular al hipotalamusului) şi contribuie la evacuarea laptelui.

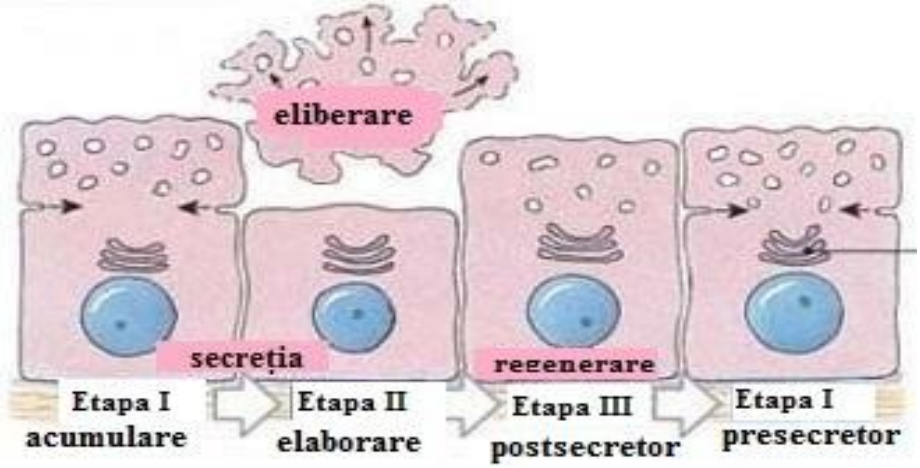



**Fig. 10.36 Etapele elaborării secreției lactate[33].**

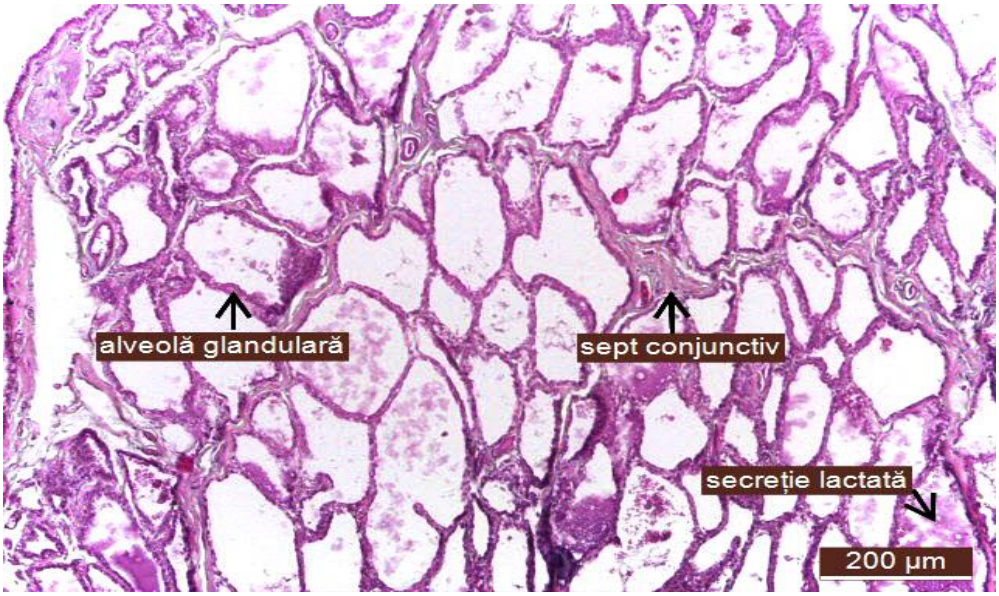



**Fig. 10. 37 Glanda mamară de vacă în lactație. Col HEA x100.**

Canalele galactofore mici se unesc în canale ***galactofore mari interlobulare, căptuşite de epiteliu prismatic bistratificat. Ele după un traiect scurt se deschid în: cisterna mamară (sub formă de pâlnie), se continuă cu cisterna mamelonară şi se deschid în canalele papilare.*** Peretele cisternei şi mamelonului prezintă fibre musculare netede. La rumegătoare în fiecare mamelon se află un singur canal papilar, la suine 2, la iapă 2-3, la căţea 5-8 şi la pisică 4-7[2,4].

***Vascularizaţia glandei mamare*** este foarte bogată. La nivelul vaselor sanguine s-au evidenţiat baroreceptori (sensibilizaţi de modificările presiunii intravasculare) şi chemoreceptori (influenţaţi de variaţia compoziţiei chimice a sângelui). Vasele limfatice formează două reţele: superficială (colectează limfa de la mamelon, sinus galactofor şi septe) şi profundă, drenează din parenchimul glandular. Ambele reţele sunt aferente limfonodurilor retromamari[2,3,16].

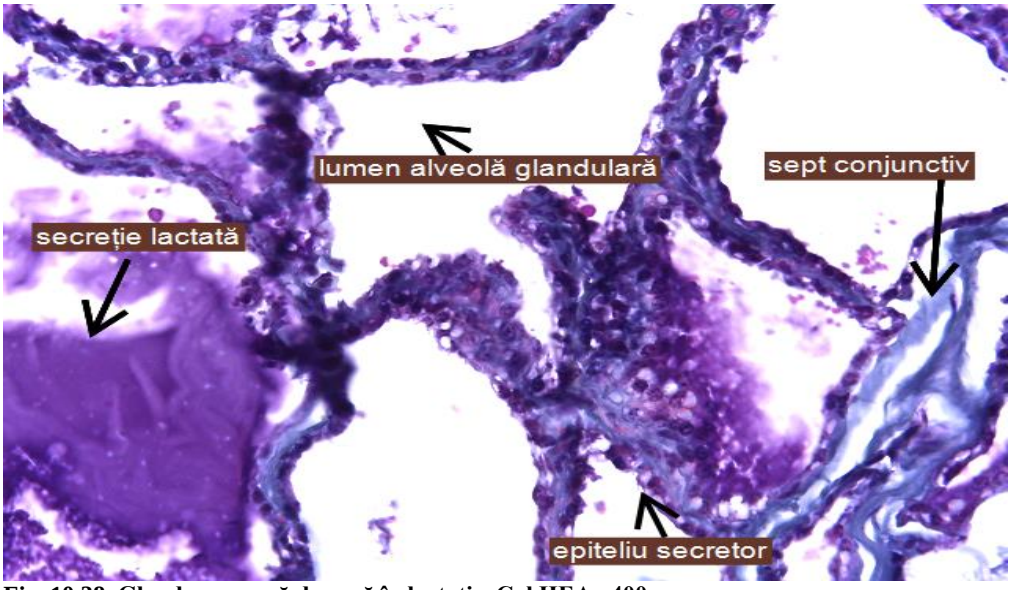



**Fig. 10.38 Glanda mamară de vacă în lactaţie. Col HEA x400**

## 10.4 Structura ovarului la păsări

Spre deosebire de mamifere, unde există două ovare, drept şi stâng, la păsări domestice se dezvoltă şi rămâne funcţional doar ovarul stâng, cel drept suferind un proces de involuţie. Deşi este foarte mic, la vârsta de o zi, ovarul stâng conţine 3000-4000 de ovogonii înglobate în tot atâţia foliculi ovarieni primordiali[3,4]. Nu toţi foliculii ovarieni cresc şi se dezvoltă în acelaşi timp, ci pe rând, astfel că în preajma instalării pubertăţii şi în continuare, ovarul conţine numeroşi ovisaci şi foliculi ovarieni aflaţi în diferite stadii de evoluţie. Foliculii mai mici, cu diametre sub 5 mm, au culoarea galben-cenuşie, iar cei mai mari, cu diametre de peste 10 mm, au o culoare galben-aurie până la galben-portocalie. Evoluţia acestora se realizează pe baza unor factori endocrini, un efect major asupra secreţiei acestora avându-l durata de iluminat.

La pasărea adultă, ovarul are un aspect de ciorchine, este ataşat prin ligamentul mezo-ovarian de lobul cefalic al rinichiului stâng şi suspendat de plafonul cavităţii abdominale (fig. 10.39). Vine în raporturi topografice cu glandele suprarenale, lobii renali craniali, aorta abdominală, vena cavă caudală, sacul aerian abdominal stâng şi cu stomacul muscular[2,15].

Din punct de vedere histologic, ovarul constă în principal dintr-un cortex la exterior ce conţine numeroşi foliculi (ovisaci), care înconjoară o zonă foarte vascularizată numită zona medulară.

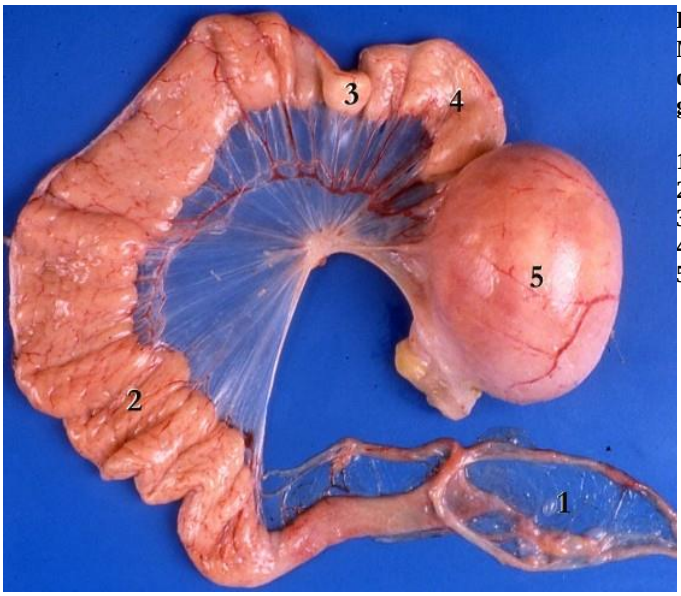



**Fig. 10.39. Morfologia oviductului la găină[34].**

**1-infundibul,**
**2-magnum,**
**3-istm,**
**4-uterus,**
**5-vagina**

La păsări în primele săptămâni de viaţă, aceste două zone sunt bine delimitate, dar pe măsură ce înaintează în vârstă aceasta se pierde. ***La suprafaţă, ovarul este acoperit de un epiteliu germinativ cubic simplu,*** sub care apare un strat de ţesut conjunctiv evident (tunica albuginee). Epiteliul germinativ este format din celule cubice cu dimensiuni mici, care devin aplatizate când suprafaţa ovarului este sub tensiune datorită dezvoltării ovisacilor. ***Sub albuginee se evidenţiază ţesutul conjunctiv stromal al zonei corticale a ovarului***, format din numeroase celule mezenchimale, fibroblaste, celule interstiţiale şi rare fibre conjunctive. În acest ţesut conjunctiv predominant celular, se evidenţiază foliculi ovarieni în diferite stadii de ***evoluţie (primordiali, primari, secundari, terţiari), foliculi atretici şi postovulatori[2,5,15].***

La suprafaţa foliculului matur se evidenţiază epiteliul germinativ aplatizat, sub care, ţesutul conjunctiv stromal este slab reprezentat***. Foliculul ovarian matur este format din ovocit, zona radiata, membrana perivitelină, granuloasa, lamina bazală, teaca internă şi teaca externă (***fig. 10.40; 10.41). Membrana perivitelină, ce poate fi considerată zona pelucidă de la mamifere joacă un rol important în procesul de fertilizare[3,4,5]. Ovulaţia celui mai mare folicul are loc în regiunea stigmei, structură avasculară aflată la suprafaţa foliculului opus pediculului. ***Celulele tecale şi ale granuloasei se transformă uneori în celule interstiţiale. Acestea structurează formaţiuni sub formă de cuiburi în stromă, după degenerarea completă a foliculilor***. Citoplasma acestora conţine cantităţi mari de picături lipidice implicate în sinteza

hormonilor steroizi. Mai mult, aceste aspecte sugerează clar faptul că aceste structuri pot fi echivalentul corpului luteal la mamifere[3,5.]

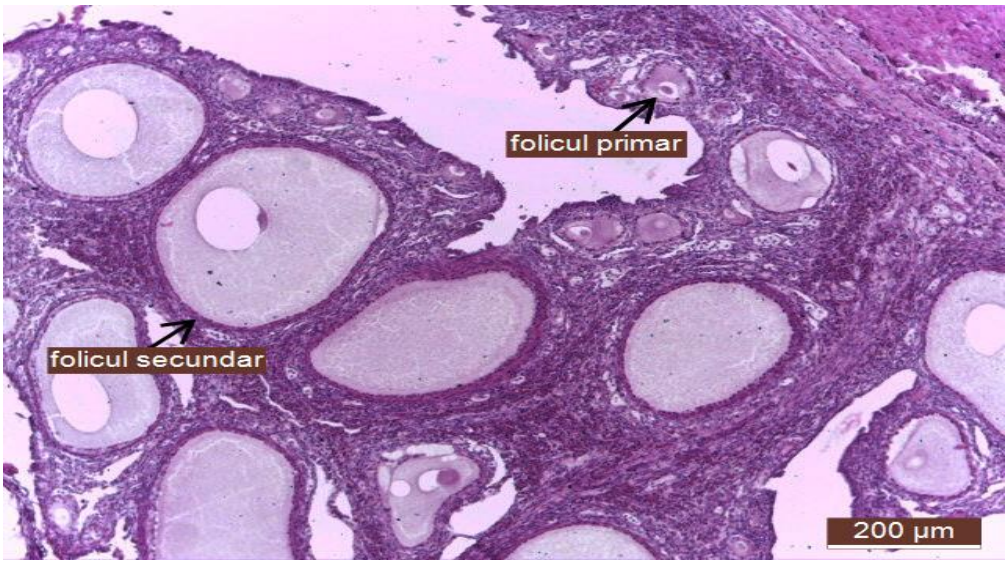



**Fig. 10. 40 Ovar la găină. Col HEA x100**

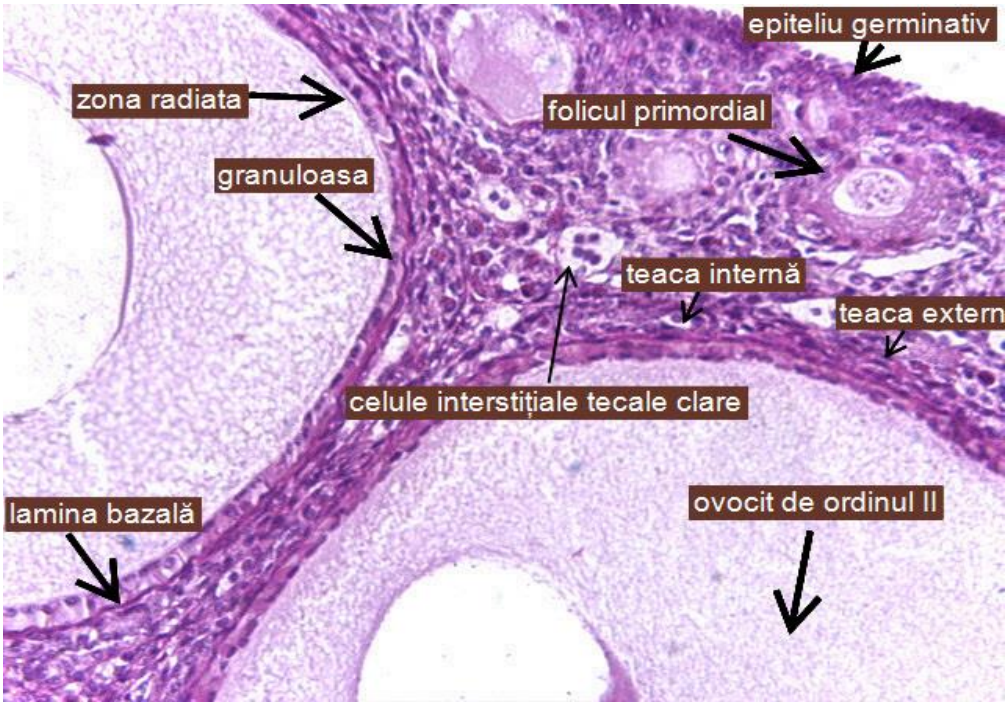



**Fig. 10.41 Ovar de găină. Col HEA x400**

***În sens cranio-caudal, oviductul este împărţit în 5 segmente: infundibulum (pavilion), magnum (camera albuminogenă), isthmus (istm), uterus (camera cochilieră) şi vagina***.

Rolul infundibulului este acela de a capta ovulele în momentul dehiscenţei foliculare şi de a oferi condiţiile necesare pentru desfăşurarea fecundaţiei.

A doua parte a oviductului, care este şi cea mai lungă, reprezentând 53,8% din lungimea lui totală, se numeşte magnum şi prezintă o mucoasă prevăzută cu pliuri înalte, dispuse longitudinal şi helicoidal. În corionul acestei mucoase se găsesc glande albumifere, care secretă albuşul oului[3,5].

***A treia parte a oviductului, numită istm, reprezintă 10,2% din lungimea totală. Istmul*** este bine dezvoltat la găină, căci la nivelul acesta mucoasa conţine glande care sintetizează proteoglicani, care structurează membranele cochilifere (internă şi externă).

În continuarea istmului se găseşte uterusul (9%), care prezintă o mucoasă ce conţine glande care sintetizează coaja calcaroasă a oului. În uterus se produce şi pigmentarea cojii oului prin intermediul unor pigmenţi specifici.

Vagina, ultima porţiune a oviductului, reprezentând 15,4% din lungimea lui totală are mucoasa nepigmentată. Prin vagina, oul gata format este expulzat în exterior, prin proctodeum (fig. 10.42).

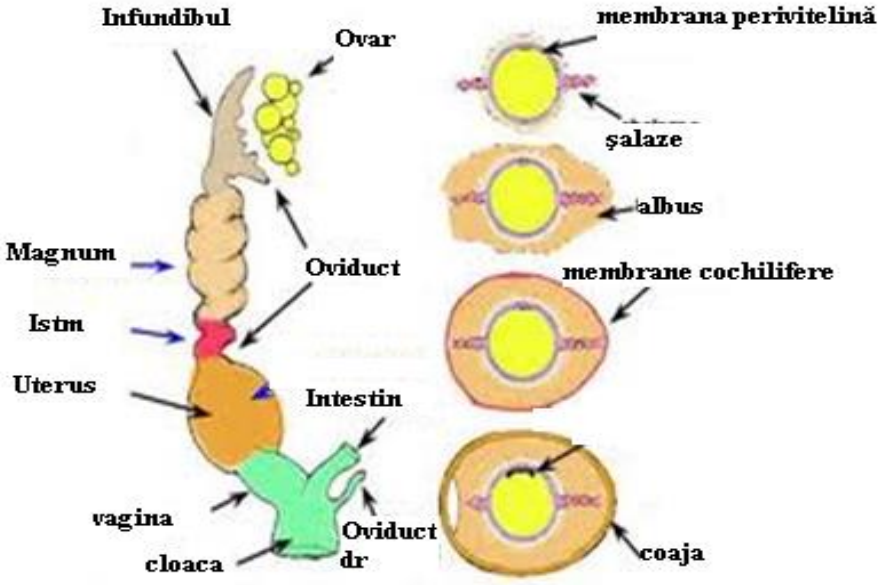



**Fig. 10.42. Formarea oului în oviductul stâng[35].**

Rolul fiziologic al oviductului la păsări este mult mai complex decât la mamifere, la nivelul acesta finalizându-se cea de-a doua parte a meiozei (maturarea ovocitului), cu formarea ovulului şi a celui de-al doilea globul polar, apoi aici are loc

fecundarea ovulului şi depunerea celorlalte componente ale oului (albuş, membrane cochilifere, coajă calcaroasă şi cuticulă)[3,4,].

***Fiecare segment al oviductului posedă aceeaşi structură de bază, dar dezvoltarea diferitelor straturi diferă de la un segment la altul. Toate segmentele posedă în structura peretelui următoarele tunici: mucoasa, submucoasa, musculoasa şi seroasa.*** Submucoasa este subţire şi formată dintr-un ţesut conjunctiv delicat.

Musculoasa este formată din două straturi de muşchi netezi, circular intern şi longitudinal extern, separate printr-un ţesut conjunctiv delicat.

Seroasa reprezintă peritoneul visceral.

Pavilionul (infundibulum) este primul şi cel mai cranial segment al oviductului şi se împarte în două zone: porţiunea anterioară sau pâlnia şi porţiunea posterioară sau gâtul. Ovocitul staţionează aici 15-30 minute. După ovulaţie, ovocitul este captat de pavilionul oviductului unde are loc a doua diviziune de maturare (transformarea lui în ovul) şi fecundaţia lui. Partea anterioară este larg evazată cu marginile franjurate ataşate pe ovar. Pereţii pâlniei converg spre partea posterioară formând gâtul infundibulului, un conduct strâmt cu pereţii subţiri.

***Pavilionul are în structura peretelui său o mucoasă formată dintr-un epiteliu prismatic simplu, ce cuprinde următoarele tipuri de celule: ciliate foarte numeroase, mucoase elaboratoare de mucus şi secretoare[3,4 12].***

Epiteliul mucoasei este pavimentos simplu, în prima porţiune a infundibulului şi devine prismatic simplu (columnar) în restul pâlniei infundibulului, pentru că la nivelul porţiunii îngustate (gâtului), acest epiteliu să fie de tip stratificat secretor, parţial ciliat. Epiteliul prismatic simplu de la nivelul pâlniei infundibulare are în structura lui trei tipuri de celule şi o membrană bazală. Celulele sunt: prismatice ciliate, mucoase neciliate şi secretoare.

***Celulele prismatice (columnare) ciliate sunt cele mai numeroase, au formă prismatică sau cilindrică, sunt mononucleate şi poartă cili la polul apical. Unele dintre acestea poartă microvili la polul apical sau chiar alte expansiuni ale membranei şi citoplasmei polului apical*** (psudopode, etc.). Nucleul acestor celule are formă de bastonaş şi este dispus medio-bazal.

Celulele mucoase, neciliate, se dispun la suprafaţa pliurilor mucoasei, sunt mai rare, au formă de caliciu, nu poartă cili sau microvili, nucleul este unic, oval şi dispus la polul bazal. Aceste celule produc un mucus bogat în mucopoliozide.

Celulele secretoare sunt de talie mai redusă decât celelalte, se dispun în partea mai profundă a şanţurilor dintre pliurile mucoasei, sunt mononucleate, nu poartă cili, ci microvili la polul lor apical [3,4].

Corionul mucoasei infundibulului este constituit dintr-un strat relativ gros de ţesut conjunctiv lax, cu numeroase vase sanguine şi terminaţii nervoase. În prima parte a pâlniei infundibulare, corionul nu conţine glande, dar în partea principală (propriu-zisă), aceste glande există, ele fiind atât de tip vezicular, cât şi de tip tubular simplu şi ramificat. Submucoasa infundibulară este subţire şi este compusă dintr-un ţesut

conjunctiv lax, în care apar şi câteva fibre musculare netede, dar care se dispun fără o orientare specifică.

Musculoasa infundibulară este formată din fibre musculare netede care se dispun pe două straturi: circular intern şi longitudinal extern, despărţite printr-un redus strat de ţesut conjunctiv lax.

În rest, la nivelul pâlniei infundibulare, fibrele musculare din mucoasa acestui compartiment al oviductului se dispun oarecum haotic, în toate direcţiile, fără structurarea celor două straturi specifice.

Seroasa infundibulară este un redus strat de ţesut conjunctiv lax, căptuşit de un mezoteliu.

### 10.4.1 Magnum (camera albuminogenă)

Reprezintă partea principală şi cea mai lungă a oviductului la pasăre. Are aspect macroscopic intestiniform, reprezentând 54% din lungimea totală a oviductului. Diametrul exterior al acestui segment este, în medie, cuprins între 3-5 cm lungime, fiind maxim în treimea mijlocie, urmând să descrească spre istm. Magnumul este suspendat de plafonul cavităţii abdominale sub formă de anse largi cu ajutorul mezoului propriu. Rolul principal este în elaborarea albuşului ce intră în componenţa oului de pasăre. În magnum gălbenuşul este înfăşurat în mai multe straturi de albuş, acest proces având durata de 3 ore. Magnumul comunică la extremitatea sa cranială cu infundibulul, iar caudal se continuă cu istmul[3,11].

Din punct de vedere structural, magnumul este format din aceleaşi tunici, respectiv: mucoasa, submucoasa, musculoasa şi seroasa, cu anumite particularităţi caracteristice.

Mucoasa este este tunica internă, foarte groasă, cu numeroase pliuri, prezentând pliuri helicoidale primare pe care se dispun pliuri secundare şi terţiare (fig. 10.43). Prezenţa acestor cute sau pliuri ale mucoasei lui măreşte mult suprafaţa secretorie şi conferă lumenului un aspect franjurat, uneori chiar obliterat. Structura mucoasei este formată dintr-un epiteliu de suprafaţă, iar dedesubt un corion gros cu glande şi vase de sânge[5,11].

***Epiteliul de suprafaţă în porţiunea incipientă a magnumului, în vecinătatea cu gâtul infundibulului, este pavimentos stratificat, dar apoi se modifică treptat, devenind cubic simplu şi apoi prismatic simplu. În ultimele două porţiuni ale magnumului epiteliul de suprafaţă este prismatic simplu, caracteristic şi foarte înalt. În structura acestui epiteliu se observă două tipuri de celule: prismatice ciliate şi caliciforme secretorii***[3,11].

***Celulele prismatice ciliate sunt înalte şi înguste şi poartă cili la polul lor apical, cili care au aspect de tufă. Aceste celule sunt mononucleate, nucleul fiind ovoidal şi dispus medio-bazal. În citoplasmă, organitele sunt bine dezvoltate.***

***Celulele secretorii au formă tipică de cupă, cu polul bazal îngust şi cel apical larg, fără cili. Nucleul este mic, discoidal, plasat la polul bazal al celulelor, nucleolat şi bogat în cromatină***.

Cele două tipuri de celule alternează între ele în structura epiteliului mucoasei din magnum. Corionul mucoasei este foarte gros şi conţine glande specifice, albuminogene, înglobate într-o masă de ţesut conjunctiv lax, alături de numeroase vase sanguine. Glandele sunt tubuloase, sinuoase şi ramificate şi se deschid pe toată suprafaţa mucoasei. Acestea sunt mai dezvoltate şi mai dense la baza pliurilor şi se formează prin invaginarea epiteliului de suprafaţă, având un conduct scurt de legătură cu lumenul magnumului. Celulele din structura glandelor tubulare sunt prismatice, prezentând la polul apical numeroşi microvili. Submucoasa magnumului este subţire şi se aseamănă ca structură cu submucoasa infundibulului[5,11,15].

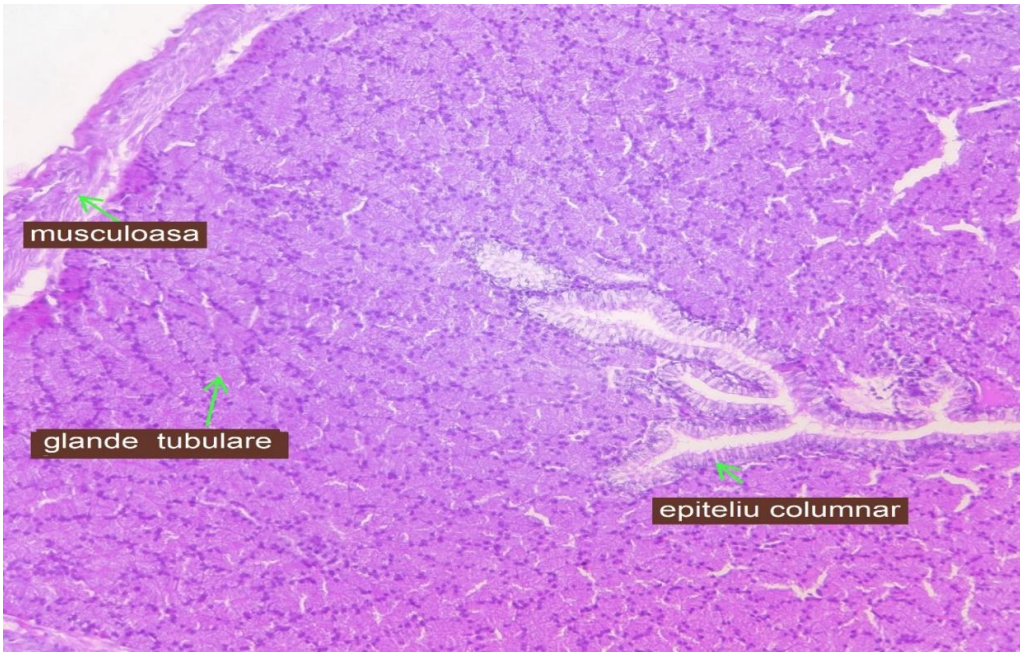



**Fig. 10.43. Magnum de găină în vârstă de 6 luni. Col. PAS x 100**

Musculoasa magnumului este groasă şi compusă din două straturi de fibre musculare netede, circular intern şi longitudinal extern. Stratul longitudinal extern este mai gros, fibrele organizându-se în benzi care se dispun spiralat pe lungimea organului. Această dispunere, sub formă de spirală, determină înaintarea gălbenuşului helicoidal, prin înşurubare, de-a lungul camerei albuminogene, antrenând în acest fel secreţia proteică de la suprafaţa epiteliului şi structurând şalazele şi albuşul.

### 10.4.2 Istmul

Istmul este segmentul oviductului care continuă în sens cranial magnumul şi se continuă caudal cu uterusul. Din punct de vedere histologic este structurat din aceleaşi tunici, respectiv: mucoasă, submucoasă, musculoasă şi seroasă.

***Mucoasa prezintă pliuri, acestea scunde şi mai subţiri decât la magnum şi dispuse longitudinal şi paralel. La suprafaţa mucoasei se găseşte un epiteliu prismatic, care conţine tot celule prismatice ciliate, în alternanţă cu cele caliciforme elaboratoare de mucus*** (fig. 10.44). Corionul mucoasei din istm prezintă glande tubulare, dar mai reduse decât cele din magnum. În citoplasma polului lor apical se observă numeroase numeroase granule de secreţie ce conţin mucopoliozide neutre şi acide sulfatate şi proteine complexate cu sulf. Caracteristic pentru acest segment este faptul că, materialul secretat, după ce este exocitat suferă procese de polimerizare multiplă şi ia aspect filamentos sau de şiraguri de granule. Acest lucru este normal şi specific deoarece la nivelul istmului se sintetizează cele două foiţe sau membrane cochilifere, internă şi externă. Aceste membrane conţin o ţesătură fină de fibre de colagen, în sinteza căruia este implicat şi acidul ascorbic[5,12.15].

Parcurgerea istmului de oul în curs de formare se desfăşoară într-un interval de 60-75 minute.

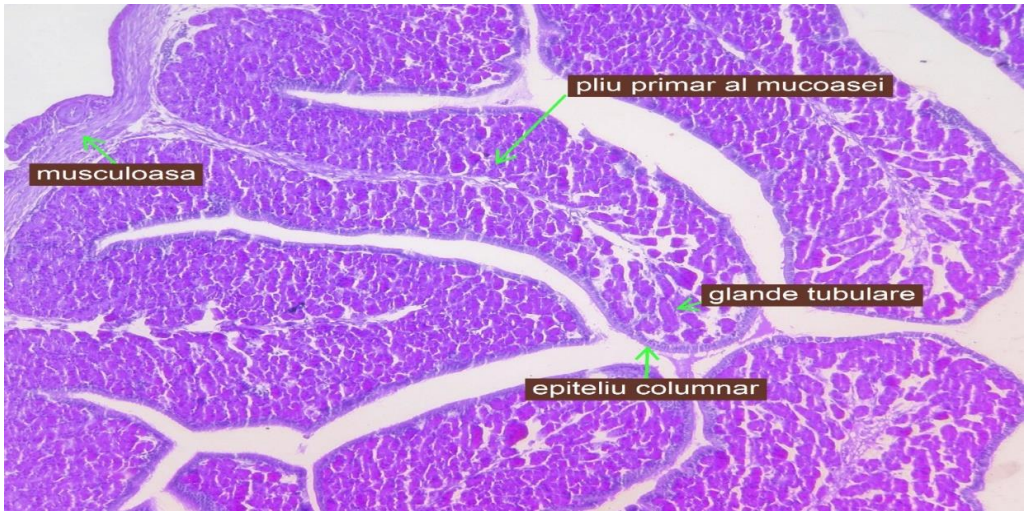



**Fig. 10.44. Istm de găină în vârstă de 6 luni. Celule epiteliale pline cu granule sferice de secreţie de diferite dimensiuni ce formează membranele cochilifere. Col. PAS x 100**

Musculoasa istmului prezintă stratul intern dispus circular, format din fibre musculare netede, mai dezvoltat decât la magnum, în timp ce stratul longitudinal extern este mai redus şi nu se mai organizează în benzi longitudinale, spiralate. Structura submucoasei şi a seroasei este similară celei de la segmentele anterioare.

### 10.4.3 Uterul

Uterul (uterus, camera cochiliferă) este penultimul segment al oviductului aviar, are un aspect dilatat, în care se formează coaja calcaroasă a oului. Sub aspect structural, camera cochiliferă prezintă la interior o mucoasă, dar aceasta este mai subţire, cu pliuri mai rare şi foarte scunde, ceea ce dă ***un aspect de frunză, alternând cu suprafeţe plate***

***(aspect discontinuu al mucoasei). Epiteliul de suprafaţă în uterus este prismatic simplu, înalt. Celulele epiteliale sunt de două feluri: apicale ciliate şi secretoare bazale[4,5] (fig. 10.45). Celulele ciliate au nucleii dispuşi în treimea apicală a corpului celular, ele fiind implicate în sinteza componentei proteice***, a matricei cojii calcaroase. Celulele secretoare au nucleii dispuşi bazal, ele înlocuindu-le treptat pe cele ciliate apicale. În corionul mucoasei sunt prezente numeroase granule cu aspect tubular, ce conţin celule secretoare, cu o intensă activitate în formarea sărurilor de calciu, care impregnează matricea proteică a cojii[2,3]. În structura unei glande tubulare din mucoasa uterusului, se găsesc grupate câte 5-7 celule poligonale, care proemină în lumenul glandular, obstruându-l. Glandele din mucoasa uterusului produc, în circa 24 de ore, o cantitate de aproximativ 5 grame de carbonat calciu, ce este preluat din plasma sanguină.

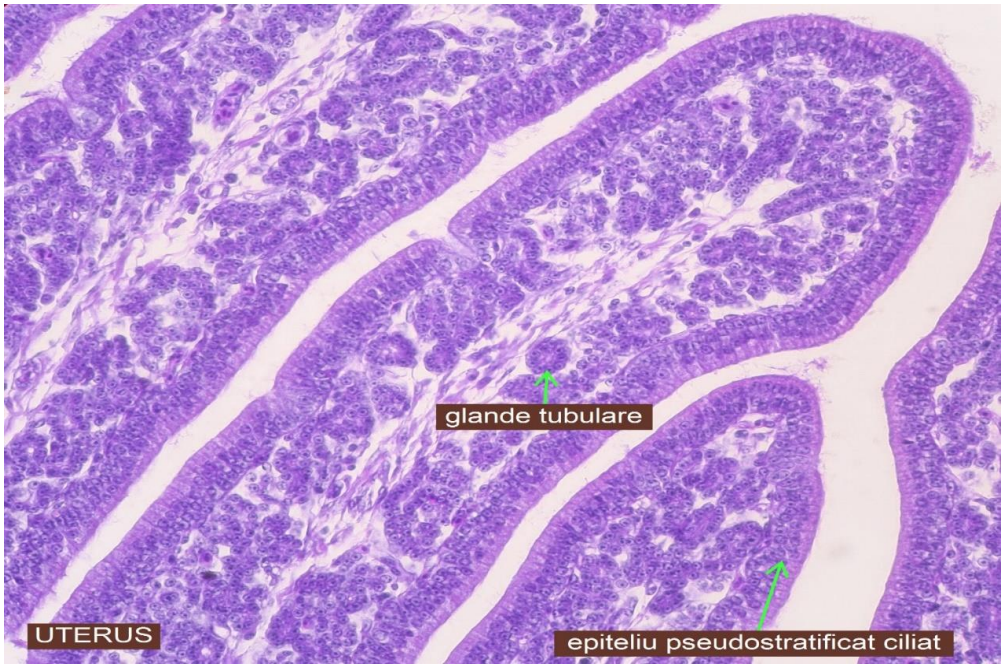



**Fig. 10.45. Uterus la găină. Col. HE x 400**

## 10.4.4 Vagina

Vagina este ultima porţiune a oviductului, apare ca un conduct muscular scurt şi îngust, dispus între uterus şi cloacă. La nivelul acestui segment, oul este complet format şi îşi continuă deplasarea spre cloacă, fiind expulzat prin pontă, un act spontan, dar voluntar, ce are loc în 30-40 minute .

***Mucoasa vaginului prezintă numeroase cute mici şi joase, iar epiteliul ei prezintă celule înalte, columnare, ciliate şi neciliate (fig. 10.46). Corionul mucoasei este lipsit de glande, iar în partea caudală, acolo unde vagina joncţionează cu***

***uterusul, aceste glande persistă încă, sunt tot tubulare simple, cu celule înalte, ce au în citoplasma*** lor granule lipidice şi granule PAS-pozitive[4,5].

Musculoasa vaginei este tunica cea mai groasă a acestui segment al oviductului, datorită stratului circular intern de fibre musculare netede, bine reprezentat. Stratul muscular extern al musculoasei vaginale e mult mai redus şi constă în mănunchiuri de leiocite răspândite într-o stromă de ţesut conjunctiv lax. Deschiderea vaginei în cloacă se face printr-o fantă dilatată, care e dispusă puţin spre stânga faţă de orificiul de deschidere a rectului[5.11].

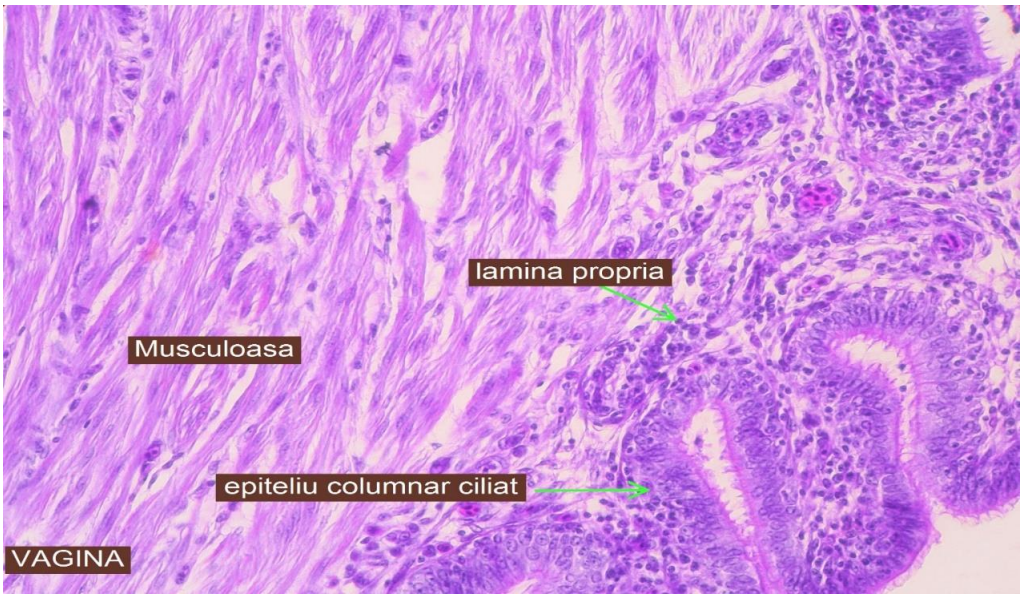



**Fig. 10.46. Vagina de găină. Epiteliu pseudostratificat columnar, glande tubulare mici (de depozitare a spermei) în lamina propria. Col. HE x 200**

Înainte, se credea că vagina are doar rol mecanic în expulzarea oului, dar unele studii au dovedit faptul că în vagină au loc procese biologice prin care se desăvârşeşte formarea oului. Tot aici, are loc un proces de protejare şi hrănire a spermatozoizilor depuşi în timpul actului sexual. Materialul seminal depus în vagină va trece ulterior în celelalte segmente ale oviductului[2,3,5].

**BIBLIOGRAFIE**

**1.Aughey E, Frye F-2001**. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates.* Iowa State University Press, Ames

**2**. **Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brazil

**3**. **Banks WJ, 1993,** Applied Veterinary Histology. 3-rd ed.,Mosby Year Book, St Louis,

**4**. **Caceci Th. -2015**. **Electronic textbooks. Doctor C's On Line Histology.** http://www.doctorc.net/

**5**. **Cotea C, 2014,** *Histologie specială.* Ed. Tehnopress, Iaşi

**6. D.S. Heller, O.B-Gyn 2015**. *Normal Histology of the Female Genital Tract. OB-GYN Pathology for the Clinician : A Practical Review with Clinical correlations*. Ed.Springer
7**. Eurell JA, Frappier BL,** 2006, *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology,* 6th ed, Blackwell, Ames, Iowa, USA
8. **Junqueira L, Carneiro J,** 2008, *Basic Histology*. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil
***9***. **Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk
**10.Miclăuş V. 2012**. Biologie celulară şi Histologie generală, Ed. Risoprint, Cluj Napoca
**11. Nechita Elena Lavinia Cotea C, Solcan Carmen, 2011 -** *The dynamics of the albumen formation in the magnum of the Coturnix coturnix japonica laying quails.* Lucr.Şt. USAMV Iasi, Med.Vet., vol 54 (13)
**12. Nechita Elena Lavinia Cotea C, Solcan Carmen, 2011** – The morphology and histochemestry of the isthmus of the Coturnix coturnix japonica laying quails. . Lucr.Şt. USAMV Iasi, Med.Vet., vol 54 (13)
13. **Saladin KS, 2012**. *Anatomy Physiology: The Unity of Form and Function*. Ed. McGraw Hill, USA
14. **Samuelson DA,** 2007, *Textbook of Veterinary Histology* St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier
15. **Solcan Carmen, 2011,** Histologie, Ed. Performantica, Iaşi
16 **Stevens A, Lowe JS- 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier.
17. **Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.
18 http://www.vetmansoura.com/Histology/Female/Female1.html
19.https://www.researchgate.net/publication/259657103_Female_and_Male_Gametogenesis/figures?lo=1
20 http://keywordsuggest.org/gallery/1340979.html
21. http://medcell.med.yale.edu/histology/ovary_follicle.php
22. http://medcell.med.yale.edu/histology/ovary_follicle.php
23.http://medcell.med.yale.edu/histology/ovary_follicle.php
24 http://medcell.med.yale.edu/histology/ovary_follicle.php
25. http://www.keyword-suggestions.com/Zm9sbGljbGUgIGRldmVsb3BtZW50
26. http://missinglink.ucsf.edu/lm/ids_107_ovary_uterus_kidney/homepage.htm.
27 http://missinglink.ucsf.edu/lm/ids_107_ovary_uterus_kidney/homepage.htm
28http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/femalerepro/femalerepro.htm
29http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/histolog/classes_stud/en/stomat/ptn/1/20%20Menstrual%20cycle.%20%20Mammary%20glands.htm
30 http://www.medicalhistology.us/wiki/Main/UterineCervixImages
31 http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(15)30400-8/fulltext
32 http://articles.extension.org/pages/62147/are-us-dairy-farms-ready-for-a-drop-in-the-scc-legal-limit
33. https://www.studyblue.com/notes/note/n/chapter-4-tissues-level-histology/deck/6761161
34. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oviduct-hen.jpg
35. http://ulisse.cas.psu.edu/4hembryo/female.html

## 11. PIELEA ŞI PRODUSELE CORNOASE ALE PIELII

Învelişul cutanat este organul de acoperire a corpului animal, cu structură de bază epitelio-conjunctivă, adaptată funcţiei de barieră anatomică şi fiziologică între organism şi mediu. Reprezintă cam 16% din greutatea organismului[7,15]. Este format din epiderm cu origine embriologică din ectoderm și derm diferențiat din mezoderm.

***La mamifere pielea și derivatele ei includ: păr, ongloane, copite, coarne, câteva tipuri de glande sebacee și sudoripare modificate. Pielea sau tegumentul este formată din două regiuni distincte, epiderm și derm. Epiderma este nevascularizată și formată din epiteliu pavimentos stratificat cheratinizat cu tipuri celulare distincte.***

Hipodermul sau stratul subcutanat de țesut conjunctiv și adipos formează fascia superficială.

Pielea groasă conține numeroase glande sudoripare, sebacee și fibre musculare netede[1,2]. O epidermă subțire se poate evidenția la pielea subțire, care are o structură celulară mai simplă. ***În structura pielii subțiri intră foliculii piloși glande sebacee și sudoripare.*** Tecile conjunctive ale foliculilor piloși sunt atașate la țesutul conjunctiv al dermului prin fibre musculare netede care formează mușchii piloerectori. La foliculii piloși aderă numeroase glande sebacee. ***Epiderma conține trei tipuri de celule: Langerhans, Merkel și cheratinocite[2,4].***

*Straturile papilar și reticular*. Dermul este reprezentat de un țesut conjunctiv care se leagă de epiderm. La nivelul dermului apar glande sudoripare, sebacee și foliculi piloși (fig.11.1).

Joncțiunea dermului cu epiderma este neregulată. Stratul superficial al dermului formează numeroase proiecții numite papile dermice, cu interdigitații sau evaginații ale epidermei numite *creste epidermice*. Aceste regiuni ale pielii sunt ale stratului papilar al dermului. În acest strat intră fibrele țesutului conjunctiv lax, capilare, vase de sânge, fibroblaste, macrofage și alte celule ale țesutului conjunctiv lax[1,3].

Sub acest strat se află stratul *reticular*. Este mai gros și se caracterizează prin țesut conjunctiv neregulat (mai ales fibre de colagen tip I) și este mai sărac în celule decât stratul papilar. Nu există limită distinctă între cele două straturi[3,6].

Țesutul conjunctiv al dermului conține numeroase vase sanguine, limfatice și nervi. Anumite regiuni ale pielii prezintă ***anastomoze arteriovenoase utilizate pentru reglarea temperaturii. La nivelul acestora sângele trece direct din artere în vene. La nivelul dermului se află numeroase terminațiuni senzoriale[1,5]***.

Hipodermul nu face parte din structura pielii, are rolul de a asigura aderența laxă a pielii la straturile anatomice subiacente, având ca și corespondent anatomic fascia superficială. Grosimea totală a tegumentului (epiderm, derm) variază în funcție de regiune[8,9].

### 11.1 Epiderma (*epiteliul pavimentos stratificat cheratinizat*)

*Epiteliul pavimentos stratificat cheratinizat* (fig. 11.2), este situat la suprafaţa pielii, – ***protejează pielea de deshidratarea la care suprafața corpului este expusă şi de agresiunile mecanice[7,8]***. După diviziunile mitotice din stratul generator, celulele

epiteliului suferă maturarea, în timpul căreia acumulează proteine citoscheletale, legate încrucişat în procesul de keratinizare. Rezultă un strat rezistent care este constituit dintr-o zonă moartă la suprafaţă, bogat în proteină (keratină)[9,10].

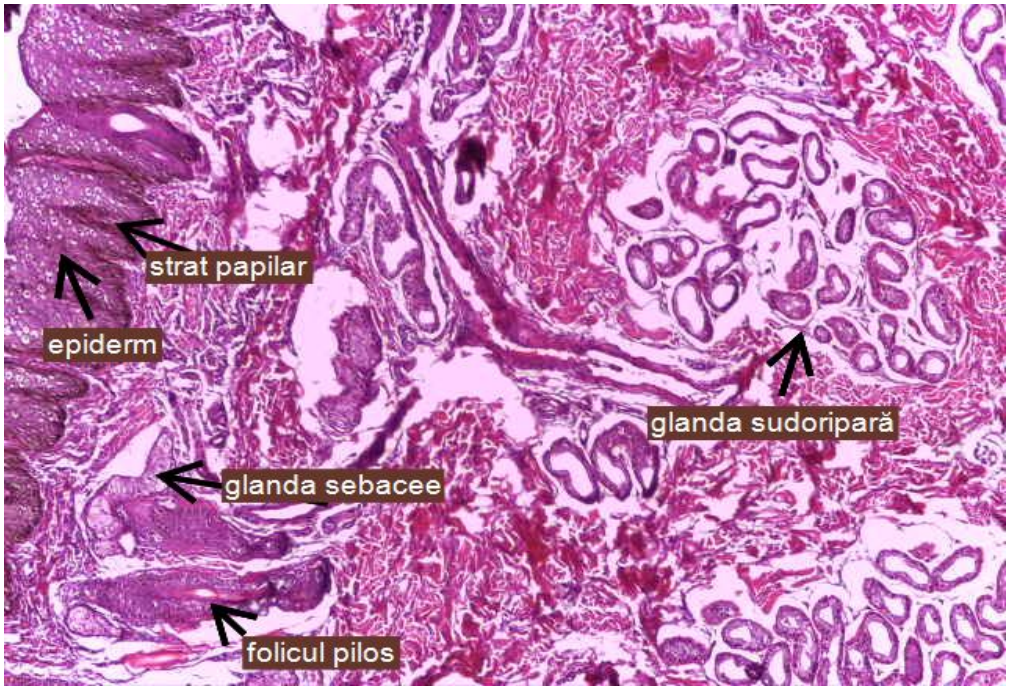



**Fig. 11.1 Piele de capră. Col HEx100**

***Epiteliul pavimentos stratificat cheratinizat este format din cinci straturi.***

***Stratul generator***, cel mai profund, este constituit din celule cilindrice sau cubice, legate de membrana bazală prin hemidesmozomi, la joncțiunea dermo-epidermică. Aceste celule prezintă între ele joncțiuni de tipul desmozomilor situați pe fețele laterale și superioare. ***Celulele acestui strat sunt celule stem, prezentând o activitate mitotică intense. Împreună cu regiunea proximală a stratului spinos este responsabil de reînnoirea continuă a celulelor epidermice*** (la om se reînnoiesc la 15-30 de zile în funcție de vârstă)[7,8]. Rata mitozei în stratul generator este direct proporţională cu rata de descuamare a celulelor din stratul cornos***. În citoplasmă celulele stratului bazal conțin filamente de cheratină. Numărul acestor filamente crește progresiv, pe măsură ce migrează spre suprafața epiteliului,*** astfel încât, *în stratul cornos cheratina constituie jumătate din conținutul proteic al celulelor*[7,15].

b***. Stratul spinos este format din 2-20 rânduri de celule. Aspectul acestora poate fi cuboidal,*** sau ușor aplatizat cu o citoplasmă bazofilă, nuclei mari, nucleolaţi, ceea ce sugerează o sinteză proteică activă. Prezintă o serie de prelungiri citoplasmatice fine (cu aspect de ***spini), care conțin filamente de cheratină (sub forma de fascicule numite și tonofilamente) și se termină prin desmozomi***[7,8]. *Capătul terminal al*

*tonofilamentelor prezintă densificări citoplasmatice care structurează desmozomii*. Tonofilamentele mențin coeziunea intercelulară și conferă rezistență față de forțele de frecare și presiune, zone în care numărul rândurilor de celule crește. Stratului spinos impreună cu stratul bazal conțin celule stem cu activitate mitotică intensă[15,16].

***Stratul granulos al lui Unna este format din 3-5 rânduri de celule aplatizate (romboidale), în citoplasma cărora se află macrogranule bazofile de cheratohialină (conține o proteină fosforilată*** bogată în histidină și cistină). Bazofilia acestor granule este dată de numărul mare de radicali fosfat din structura proteinelor. Ele nu sunt delimitate de membrane. La microscopul electronic în aceste celule se mai observă și un alt tip de granule lamelare, ovalare sau cilindrice, delimitate de membrane proprii formate din discuri lamelare (fiind bistraturi lipidice) suprapuse. ***Aceste granule fuzionează cu membrana celulelor și își eliberează conținutul format din învelișuri lipidice. Rolul acestor straturi lipidice este similar cementului intercelular***. Acționează ca o barieră și împiedică pătrunderea în stratul granulos a particulelor străine și asigură implicit impermeabilitatea tegumentului[7].

***Stratul lucidum (strălucitor),*** vizibil mai ales în structura tegumentului gros, este format din celule acidofile, eozinofile, foarte aplatizate. In citoplasma lor apar organite, ***filamente de cheratina abundente fixate într-o matrice electrono-densă și nucleul, toate vizibile doar la microscopul electronic. In spațiile intercelulare se pot observa desmozomii[1,3]***.

***Stratul cornos este format din 15-20 rânduri de celule cheratinizate, aplatizate, anucleate*** care conțin în citoplasmă cheratină. ***Cheratina este formată din 6 peptide diferite, cu greutate variabilă (între 40-70kDa). Tonofilamentele din celulele bazale sunt formate din polipeptide cu greutate moleculară mică***. Pe măsura avansării spre suprafață, greutatea moleculară a proteinelor crește. Tonofilamentele din structura cheratinei sunt fixate într-o matrice bazată pe compoziția granulelor de cheratohialină. ***Procesul de cheratinizare constă în combinarea tonofibrilelor cu granulele de cheratohialină, care formează cheratina matură[7,8].***

In stadiul final al cheratinizării în citoplasma acestor celule numite și cornoase ***se găsesc doar proteine fibrilare și mase proteice amorfe, iar plasmalema este foarte îngroșată***. In timpul cheratinizării în citoplasma acestor celule se produce digestia organitelor citoplasmatice sub influența enzimelor lizozomale care părăsesc lizozomii[1,4].

Păstrarea nucleului este patologică și se numește paracheratoză[14].

*Celulele profunde ale acestui strat păstrează joncţiunile de tip desmozomi şi prezintă cheratină intercelulară. Către suprafaţă celulele pierd desmozomii şi se desprind, proces denumit descuamare[3,4]*.

*Stratul cornos* este format din celule moarte, aplatizate, lipsite de nuclei şi diferite organite şi pline cu cheratină matură[5,7].

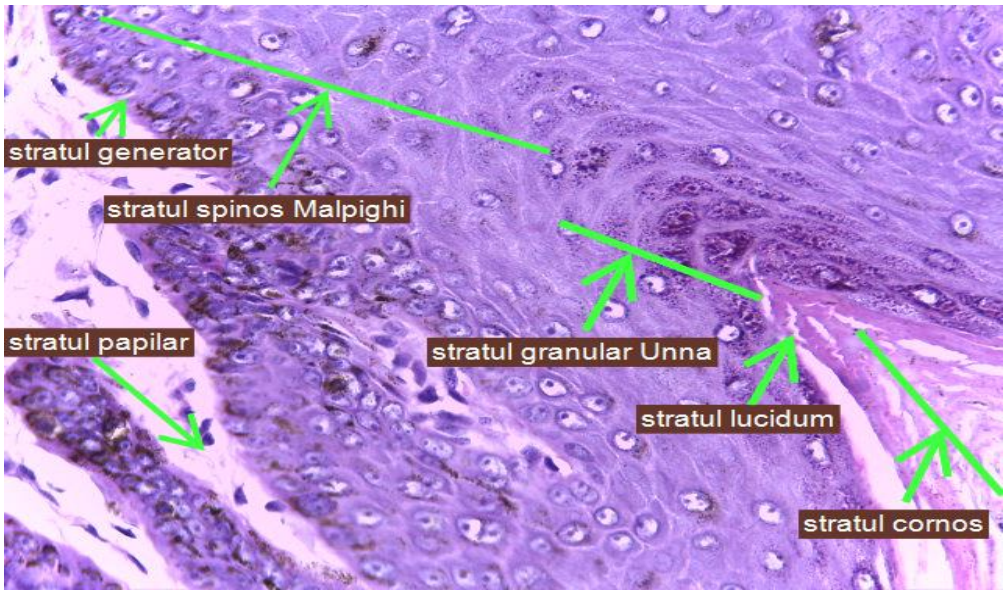



**Fig. 11.2 Epiteliul pavimentos stratificat cheratinizat. Epidermă. Piele de bovine. Col. HEA x900**

### 11.1.1 Celule din epidermă

***Melanocitele*** sunt responsabile de sinteza şi eliberarea pigmentului brun ***eumelanină***, care dă culoare pielii. ***Ele derivă din celulele crestelor neurale***. Sunt localizate sub celulele stratului bazal al epidermei sau printre acestea și în foliculii piloși. Pigmentul specific părului roșcat se numește *feomelanina*, care prezintă în structura sa molecule de cisteina[7,8]. ***Melanocitele au corpul rotund, cu numeroase prelungiri citoplasmatice lungi, situate printre celulele stratului bazal și spinos***. La microscopul electronic în citoplasma acestor celule se pot vedea un număr mare de mitocondrii mici, complex Golgi bine reprezentat și RER cu cisterne scurte. Aceste celule sunt legate doar de membrana bazală prin hemidesmozomi[10,11].

Citoplasma melanocitelor conţine granule ovale, înconjurate de endomembrane, care se numesc *premelanozomi* și *melanozomi*. Aceştia conţin tirozină, care sub acțiunea tirozinazei se transformă în 3,4-dihidroxifenilalanină (DOPA) și ulterior în dopachinona, polimerizată la rândul ei în melanină. Tirozinaza este secretată la suprafața ribozomilor, ulterior este transportată în lumenul RER și se acumulează în vezicule la nivelul complexului Golgi. Granulele formate migrează în lungul prelungirilor citoplasmatice ale melanocitelor și sunt transferate (injectate) în celulele straturilor generator și spinos al epidermei. Odată ajunse în cheratinocite, granulele se acumulează supranuclear asigurând protecția nucleilor de efectul radiațiilor solare ultraviolete[7,15]. Deși melanocitele sintetizează melanina, celulele epiteliale conțin o cantitate mai mare decât celulele producătore. In chratinocite granulele de melanină fuzionează cu lizozomii, ceea ce explică dispariția pigmentului în straturile superioare[7] (fig. 11.3).

***Cantitatea de melanină depozitată variază în funcţie de rasă şi de culoarea pielii şi poate creşte prin expunerea pielii la raze UV, aceasta având rol fotoprotector[10,13].***

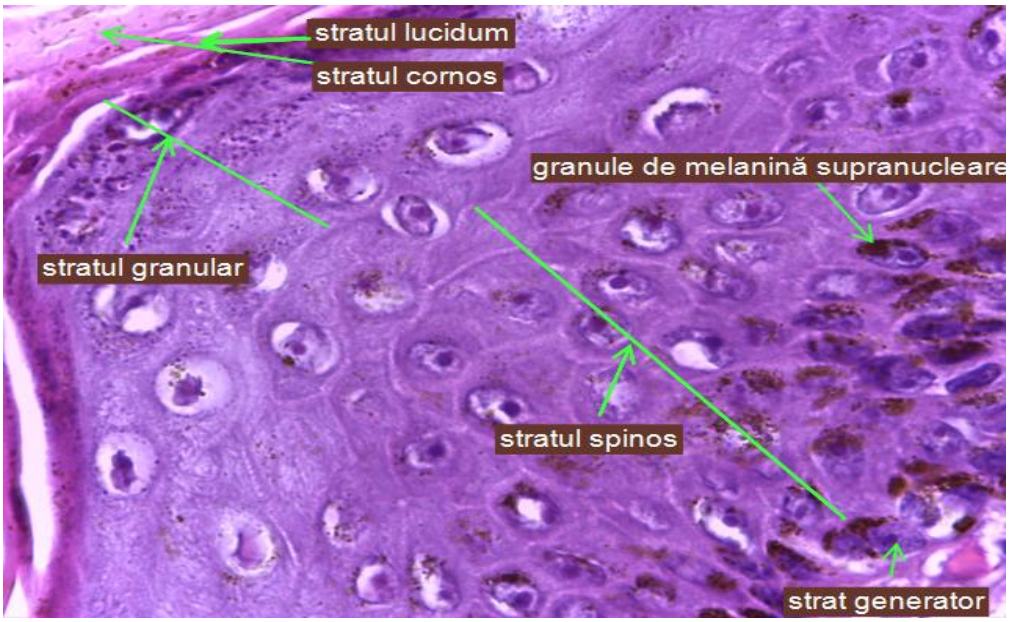



**Fig. 11.3 Epidermă. Piele de bovine. Col HEA x900.**

***Celulele Langerhans sunt prezente în toate straturile epidermei, dar se văd mai uşor în stratul spinos. Au forma stelată, cu nucleu neregulat sau reniform, cu prelungiri citoplasmatice extinse printre cheratinocite***. Reprezintă aproximativ 2-8% din celulele epidermice. ***Ele recunosc fagocitează, procesează antigenii și-i prezintă LT în vederea activării acestora***. Aceste celule ***sunt prezentatoare de antigen*** şi au un rol important în elaborarea răspunsului imun local (reacții alergice)[14,15].

***Celulele Merkel sunt receptori tactili, situaţi printre celulele din stratul bazal, mai ales la nivelul tegumentului gros***. Se disting greu de celulele epidermei, dar spre deosebire de acestea conţin microgranule rotunde, dense, a căror compoziție chimică este necunoscută. La baza acestor celule Merkel apar joncţiuni sinaptice cu terminaţiuni nervoase fine libere din dermul papilar. Se presupune că aceste celule au rol de mecanoreceptori detectând presiunea; conform altor studii ar face parte din sistemul neuroendocrin difuz. Aceste celule se asociază cu axonii nemielinizați[5,6].

***Dermul (fig. 11.4) este divizat în două zone: stratul papilar, subţire, superficial şi stratul reticular, profund***. Papilele dermice sunt mai numeroase în zonele supuse frecvent presiunii având rolul de creștere a suprafeței și de fortificare a joncțiunii dermo-epidermice[1,5]. Totdeauna epidema prezintă o membrană bazală, care respectă conturul interdigitat al joncțiunii dermo-epidermice. ***Sub membrana bazală există o rețea subțire de fibre de reticulină numită lamina reticularis***. Membrana bazală și lamina *reticularis* formează împreună membrana dermo-epidermică[7].

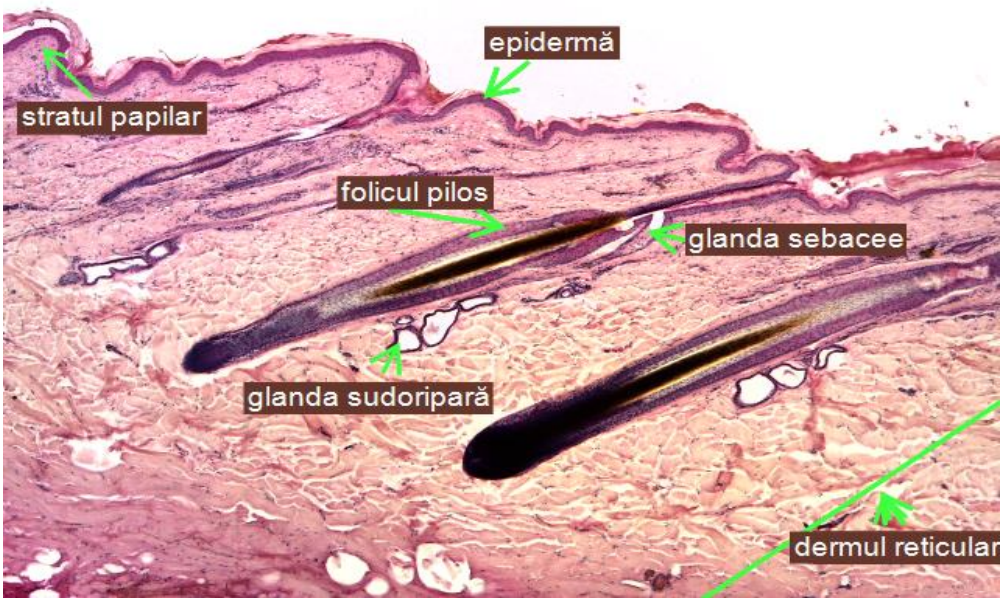


**Fig. 11.4 Piele de bovine. Col HEx40**

***Stratul papilar este format din țesut conjunctiv lax; conține fibre de colagen, elastice, fibroblaste, mastocite, macrofage, uneori și leucocite extravazate***, arteriole, venule, capilare, vase limfatice mici, nervi fini şi corpusculi Meissner. Este denumit astfel deoarece structurează cea mai mare parte a papilelor dermice. Fibrele de colagen din acest strat se inseră cu un capăt pe membrana bazală a epidermului și cu celălalt în profunzimea dermului, fiind numite și fibrile de ancorare[5,6].

***Dermul reticular este constituit din țesut conjunctiv dens format din benzi de colagen groase (colagen tip I) dispuse neregulat, fibre elastice și un număr mic de celule, comparativ cu stratul papilar***. Fibroblastele sunt responsabile de sinteza fibrelor de colagen, elastice şi a glicozoaminoglicanilor, cel mai important fiind dermatan-sulfatul. Fibrele elastice pierd învelișul amorf de elastină pe măsura ce se apropie de membrana bazală a epidermului. Rețeaua de fibre elastice din structura dermului este responsabilă de elasticitatea tegumentului. Alături de fibroblaste sunt prezente limfocite, monocite, macrofage implicate în răspunsul imun şi supravegherea imună[7,14,15].

***Dermul*** conține derivate epidermice (anexele pielii); foliculi piloși, glandele sebacee şi sudoripare, care au origine embriologică comună cu epidermul, din ectoderm.

***Inervația*** la nivelul dermului este asigurată prin fibre nervoase eferente provenite din axonii postganglionari ai ganglionilor simpatici paravertebrali. Fibrele parasimpatice lipsesc. Fibrele nervoase aferente formează un plex dermic superficial format din terminații nervoase libere care inervează foliculii piloși și receptorii

senzitivi încapsulați. Una din funcțiile principale ale tegumentului este de a recepționa diverşi stimuli[2,3].

### 11.1.2 Terminaţiile nervoase libere

Se consideră că tegumentul reprezintă cel mai întins receptor senzitiv al organismului. Sunt prezente numeroase ***terminații nervoase libere ale fibrelor nervoase aferente, specializate pentru temperatură, presiune, durere, prurit și alte tipuri de senzații. Au o rată mică de conductibilitate. Deşi au un diametru mic şi provin din fibre mielinizate, terminaţiile nervoase sunt lipsite de mielină***[1,2].

În piele terminaţiile nervoase libere se află la joncţiunea dermo-epidermică. *Multe dintre expansiunile terminale sunt asociate intim cu celulele Merkel (ne-neuronale) împrăştiate în stratul bazal al epidermei. Terminaţiile nervoase libere pot fi încorporate în foliculi piloşi cu păr subţire sau gros, acţionând ca receptori tactili la unele specii (pisică, rozătoare) fiind asociate cu mişcarea perilor la animale și situate în jurul glandelor sebacee şi sudoripare. Terminațiile ramificate sunt reprezentate de receptorii Ruffini, iar terminațiile incapsulate de corpusculii Vater Pacini, Meissner și Krause*[1,2,3].

***Corpusculii Pacini*** sunt ***receptori încapsulaţi mari, care răspund la presiune, atingere, tensiune, vibraţie.*** Sunt prezenţi în stratul profund al dermului, ligamentelor, capsulei articulare, seroase, mezenter, viscere şi în arii erogene la femeie[2,6].

Corpusculii Pacini (fig. 11.5) au un diametru de 1-4 mm lungime, iar în secţiune apar sub forma unui bulb de ceapă. ***Capsula este formată din mai multe celule aplatizate, dispuse concentric (probabil celule Schwann***) separate prin spaţii cu lichid interstiţial şi fibre de colagen delicate. Central, corpusculul conţine o singură fibră nervoasă, nemielinizată, neramificată şi mai multe ramificaţii terminale[6,7].

***Corpusculii Meissner sunt receptori senzoriali tactili (ai atingerii), încapsulaţi, mici,*** prezenţi în dermul pielii, în special în degete, mameloane, pleoape, buze, zona genitală. Ei au forma ovalară. Celulele care formează capsula sunt probabil celule Schwann. Fibrele nervoase sunt helicoidale, nemielinizate[2,3].

***Corpusculii Ruffini sunt receptori ai căldurii, de aspect fusiform.***

***Receptorii Krause specializaţi pentru frig au aspect delicat fiind prezenţi în piele, l***amina proprie a orofaringelui şi în conjunctiva ochiului.

Corpusculii Vater Pacini și Ruffini sunt prezenți și la nivelul unor organe profunde, în țesutul conjunctiv al acestora, unde se presupune că au rol de a detecta mișcările organelor și presiunea exercitată între ele[1,7].

**Vascularizația tegumentului**

Tegumentul, prezintă o rețea bogată de vase sanguine și limfatice. *Arteriolele care aprovizionează pielea sunt localizate în hipodermul profund. De aici se ramifică mai sus, pentru a forma două plexuri de vase anastomozate: primul situat între stratul papilar și reticular, al doilea între derm și țesutul subcutanat. Din cele două plexuri se desprind arteriole care irigă papilele dermice (câte o arteiolă și o venulă /papilă). Plexul subpapilar irigă stratul papilar şi realizează reţele de capilare în jurul*

*structurilor anexe ale pielii, în jurul foliculilor piloşi, glandelor sebacee şi sudoripare.* Drenajul venos este situat în continuarea plexurilor arteriolare.

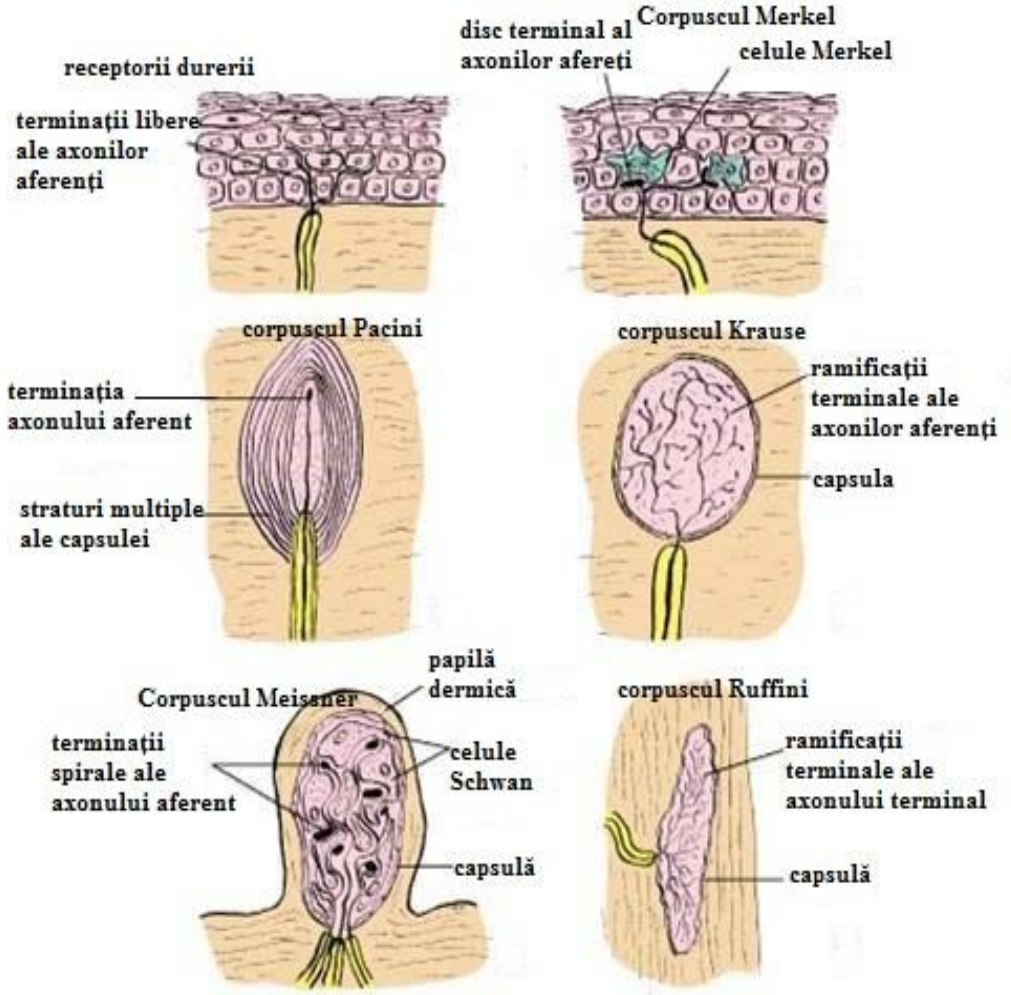



**Fig. 11.5 Receptorii termici ai durerii și presiunii din piele[21].**

Venele prezintă două plexuri corespunzătoare celor arteriale și al treilea situat în porțiunea mijlocie a dermului. Între arteriole și venule se formează anastomoze sub formă de glomeruli, implicați în reglarea temperaturii corporale[1,7].

Circulația limfatică începe cu capilare limfatice în deget de mănușă de la nivelul papilelor dermice, care se unesc și formează două plexuri corespunzătoare celor arteriale.

### 11.1.3 Structura histologică a părului

**Părul** (fig. 11.6) ***este o structură cilindrică, cheratinizată, cu origine la nivelul unor invaginații epidermice numite foliculi piloși***. În timpul perioadelor de creștere

regiunea terminală a folicului pilos este dilatată și formează ***bulbul pilos care include și papila dermică.*** In structura papilei dermice se află o rețea de capilare sanguine care asigură nutriția foliculului pilos. Suprimarea circulației sanguine de la nivelul papilei determină moartea foliculului pilos. ***Celulele epiteliale din structura bulbului au o activitate similară cu cele din stratul generator al epidermului, se divid constant și se diferențiază în tipurile celulare ale tijei firului de păr***. Celule din regiunea apicală radiculară a papilei se divid și generează celule mari, parțial cheratinizate care structurează medula firului de păr[1,2,3].

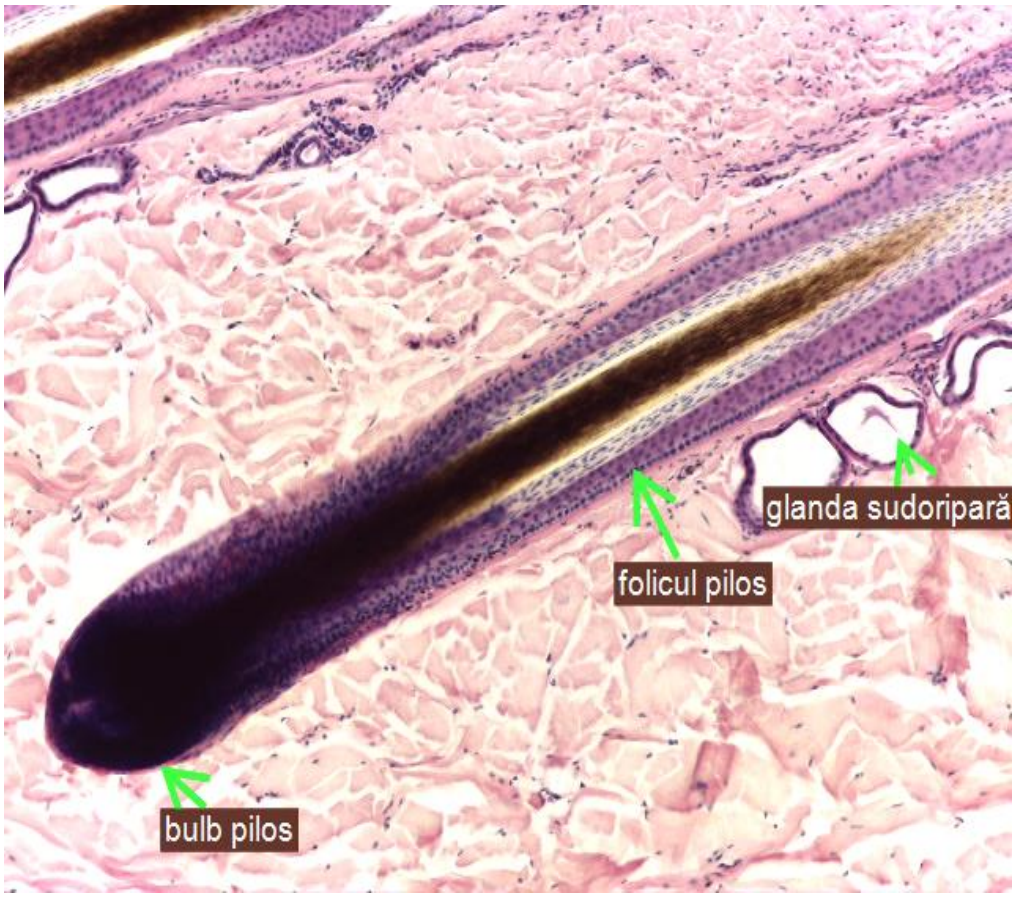



**Fig. 11.6 Piele de vacă. Folicul pilos. Col HEA x200**

Celulele lateroradiculare se divid și se diferențiază în: fusiforme, intens cheratinizate și compacte care vor forma corticala firului de păr. Celulele de la periferia rădăcinii se diferențiază în celulele cuticulei, de formă cubică în jumătatea inferioară a bulbului iar ulterior devin cilindrice înalte. În zona superioară a tijei intraepidermice celulele așezate orizontal își modifică poziția, devin verticale, se aplatizează intens și formează un înveliș intens cheratinizat care acoperă corticala firului de păr[3,4].

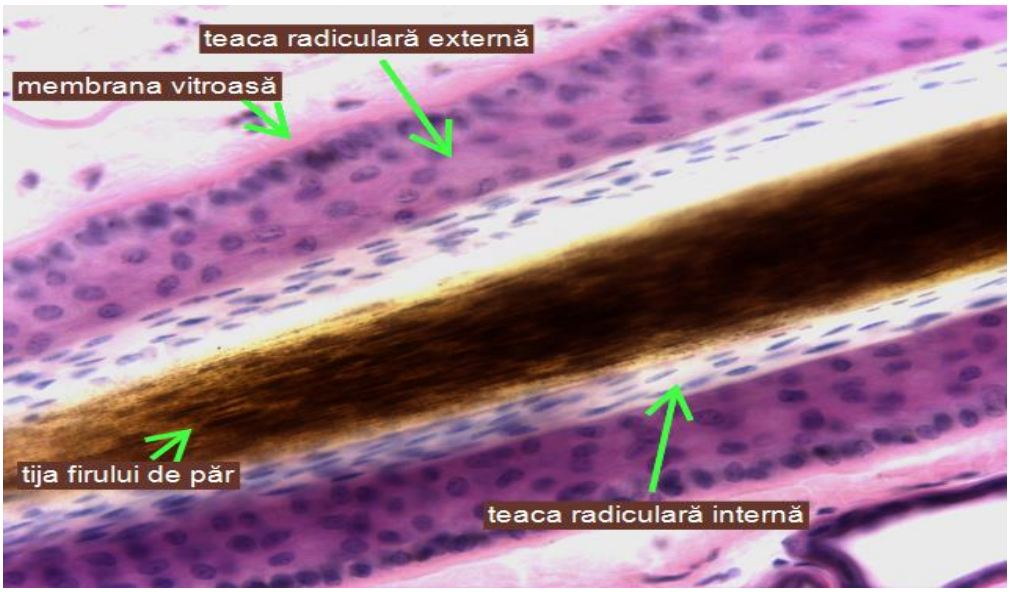



**Fig. 11.7 Piele de vacă. Folicul pilos. Col HEA x400**

Celulele situate la periferia rădăcinii generează ***teaca radiculară internă*** *(fig. 11.8; 11.9)*. Celulele acestui strat, au o structură provizorie, fiind intens cheratinizate, dezintegrate la nivelul canalului glandei sebacee şi permit eliberarea secreţiei sebumului, într-un spaţiu din jurul părului matur.

***Teaca radiculară externă*** este formată din celulele epidermului adiacent, iar către suprafața tegumentului prezintă toate straturile epidermului. Este mai subțire la nivelul papilei dermice și conține celule specifice stratului generator al epidermului[4,5].

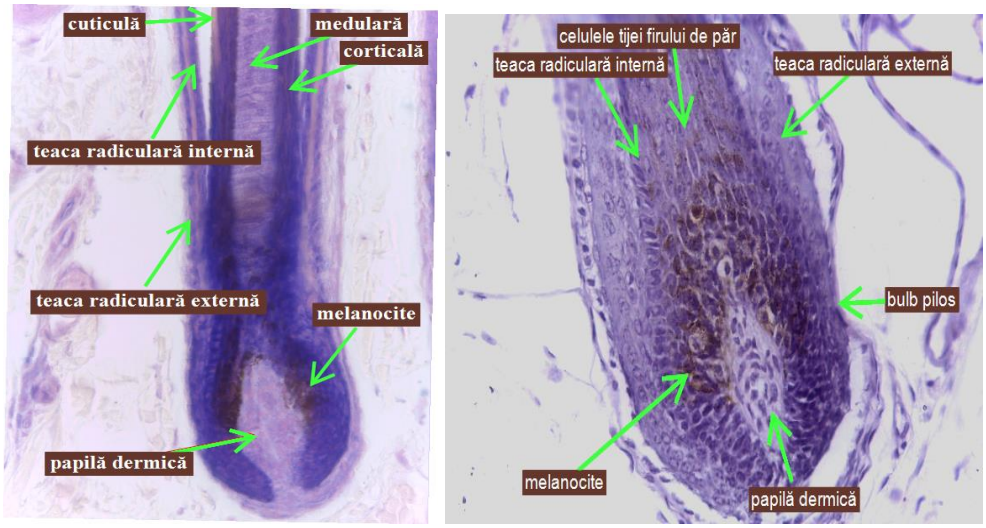



**Fig. 11.8 Piele de capră. Foliculi piloși secționați transversal.. Col HEA, A X200 , B x400.**

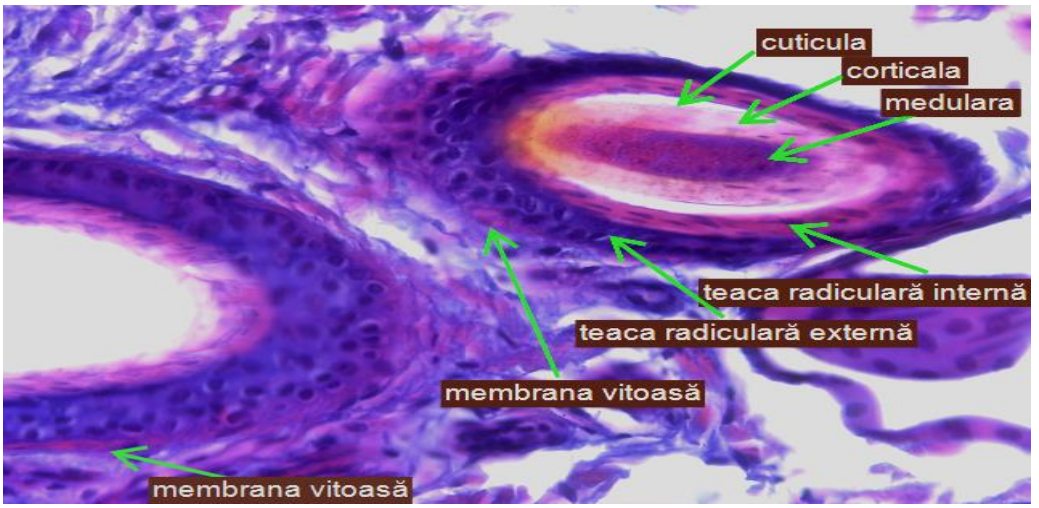


**Fig. 11. 9 Folicul pilos secționat oblic. Piele bovine. Col HEA x400**

***Foliculii piloşi sunt separați de derm printr-o zonă hialină, acelulară numită membrană vitroasă, având origine în membrana bazală a epidermului***[7]. Dermul din jurul foliculului pilos este mai dens și formează o teacă de țesut conjunctiv. De această teacă se prinde ***mușchiul piloerector (mușchi neted) care este ancorat în stratul papilar al dermului.*** Mușchii sunt orientați oblic iar contracția lor determină verticalizarea tijei firului de păr (horipilație). Teaca fibroasă este foarte vascularizată şi conţine plexuri ale terminaţiilor nervoase periferice (receptori tactili)[3,4]. În timpul creşterii foliculului pilos, melanocitele localizate între papila dermică și celulele epiteliale radiculare sunt foarte active iar melanina sintetizată este încorporată în cortexul tijei firului de păr.

### 11.1.4 Glandele sebacee și sudoripare

**Glandele sebacee (fig. 11.10) sunt exocrine, holocrine, cu origine embriologică din ectoderm. Sunt situate în derm, în treimea superioară a foliculilor piloşi** și eliberează secreţia în jurul tijei părului şi de aici la suprafaţa pielii. Există şi glande sebacee care-şi varsă sebumul la suprafaţa pielii, fiind independente de foliculii piloşi (de exemplu glandele de la pleaope, mameloane, glandul penian). ***Fiecare glandă are formă alveolară (sac), este formată dintr-un strat generator cu celule cubice, aflate în mitoză şi celule poligonale în rest, care se încarcă cu lipide şi suferă necroză, necrobioză, moarte, constituind secreţia glandei (sebum).*** Sebumul conține un amestec complex de molecule lipidice între care amintim: trigliceridele, ceridele, colesterol și esteri ai acestuia. Sebumul acţionează ca agent impermeabil pentru păr şi suprafaţa pielii. Una sau mai multe glande sebacee sunt asociate cu un folicul pilos. ***Fiecare glandă sebacee prezintă un muşchi neted erector, legat de teaca fibroasă a foliculului pilos de sub glanda sebacee şi la celălalt capăt în dermul***

***papilar, aproape sub epidermă***. Contracţia muşchiului piloerector poate juca un rol important în eliberarea sebumului din glanda sebacee. Acest muşchi este inervat de sistemul nervos simpatic şi este activat de frig şi căldură[6,8,9].

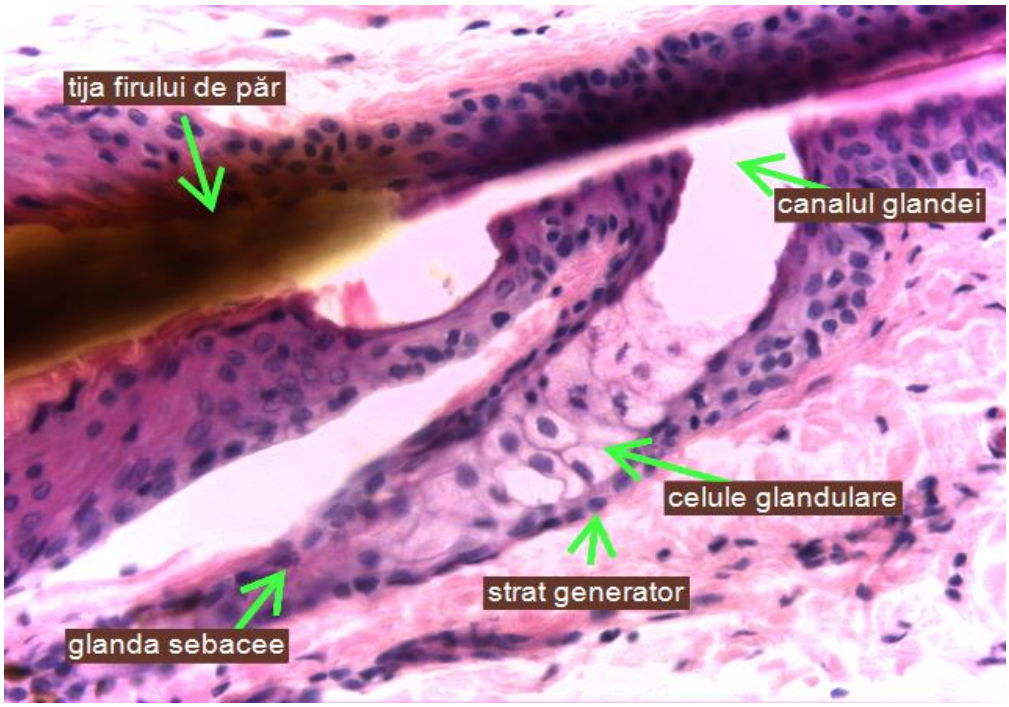



**Fig. 11.10 Glanda sebacee. Piele de capră. Col.HE x400**

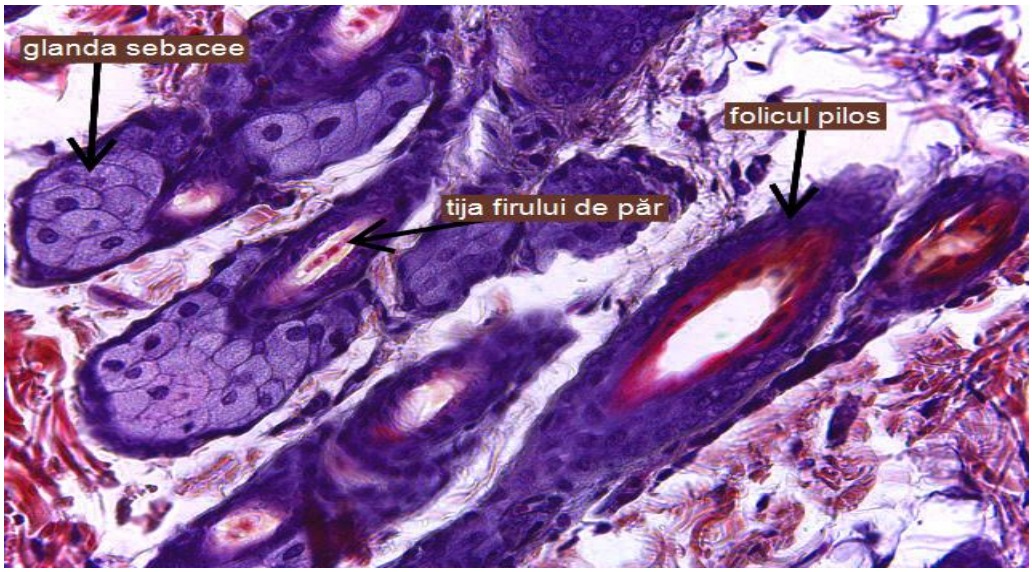



**Fig. 11. 11 Piele de șoarece. Glande sebacee şi foliculi piloși. Col HEA x400.**

***Glandele sudoripare sunt exocrine, tubuloase, sinuoase, au origine embriologică în ectoderm şi sunt situate la joncţiunea derm-hipoderm. Glandele sudoripare sunt distribuite în piele, în cea mai mare parte a corpului, cu excepţia unor zone*** cum ar fi buzele sau glandul penian[2,3].

Secreţia sudoripară este apoasă, hipotonică, formată din apă, care ajunge prin difuzie pasivă, ioni de sodiu, uree, amoniac, acid uric, cloruri, uree, metaboliţi cu greutate moleculară mică. Joacă un rol important în termoreglare. Eliberarea secreţiei glandelor cauzează răcirea pielii şi pierderea temperaturii. Glandele sudoripare sunt inervate prin fibre nervoase adrenergice ale sistemului nervos simpatic. După mecanismul secreţiei sunt merocrine şi apocrine[2,4].

***Glandele sudoripare merocrine sunt tubulare neramificate (fig. 11.12). Porţiunea secretorie are forma unui tub încolăcit, înconjurat de ţesut adipos şi este formată din două tipuri de celule secretoare întunecate și clare, printre care se află discontinuu celule mioepiteliale***. Majoritatea sunt celule secretoare, de proteine şi de glicoproteine, prismatice numite și celule întunecate. Membrana plasmatică bazală a acestor celule nu are contact direct cu membrana bazală a epiteliului secretor[8,9].

***Glandele sudoripare apocrine au mecanism de secreţie similar cu cel al glandei mamare. Sunt prezente numai în anumite zone (axilară, genitală). Secreţia acestor glande este eliberată în foliculii piloşi adiacenţi printr-un duct cu structura histologică similară cu cea a glandelor merocrine. Porţiunea secretorie are forma unui tub încolăcit, cu lumenul larg, dilatat. Celulele secretoare sunt cubice, colorate eozinofil. Printre ele se află celule mioepiteliale. Aceste glande la om devin funcţionale după pubertate, sub influenţa hormonilor sexuali. La animale acestea sunt glande odorifice[10,11,12].***

**Funcțiile majore ale pielii**

Pielea vine în contact direct cu mediul extern și prezintă multe funcții de protecție:

- ***protejează suprafața corpului de abraziuni mecanice și formează o barieră fizică împotriva microorganismelor străine***. Deoarece stratul de glicolipide este prezent între celulele stratului granular, epiderma este impermeabilă pentru apă. Acest strat previne scăderea fluidelor corpului prin deshidratare. Creșterea sintezei melaninei protejează pielea de radiațiile UV[1,16];

- ***reglarea temperaturii prin transpirație;***

- ***percepție senzorială***. Pielea este cel mai mare organ senzorial. Numeroasele terminații nervoase libere din piele răspund la stimuli termici (căldură, frig), de presiune și senzitivi (durere);

- ***excreția prin transpirație a apei și sărurilor de sodiu, ureei, resturilor de azot la suprafața pielii [2,3,5];***

***-formarea vitaminei D.***

Aceasta este formată din molecule precursoare sintetizate în epiderm în timpul expunerii pielii la UV solare. Vitamina D este esențială pentru absorbția calciului din mucoasa intestinală și pentru metabolismul mineralelor.

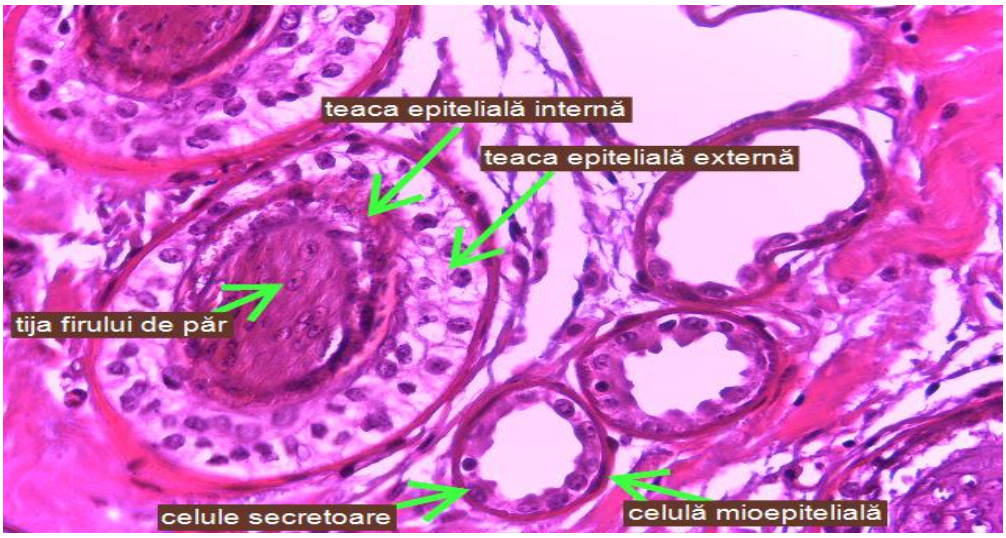


**Fig. 11.12 Piele de capră. Glada sudoripară. Col HE x400**

## 11.2 Copita

***Copita este considerată o producție cornoasă a pielii***. Structura unică a copitei calului îi permite să-și susțină greutatea. ***Structurile tubulare ale copitei sunt considerate structurile principale cu rol mecanic. Anatomic copita este alcatuita din 2 componente : membrana cheratogenă și cutia de corn***. Membrana cheratogena este puternic vascularizata situata in contact cu periostul falangei aIII a. Cutia de corn este de culoare neagră, consistentă, formată din ***glazură, strat periferic sintetizat de bureletul perioplic. Peretele cutiei de corn este format din tubi cornoși și cheratină intertubulară. Tubii cornoși sunt produși de bureletul cutidural***[19,20] (fig. 11.13).

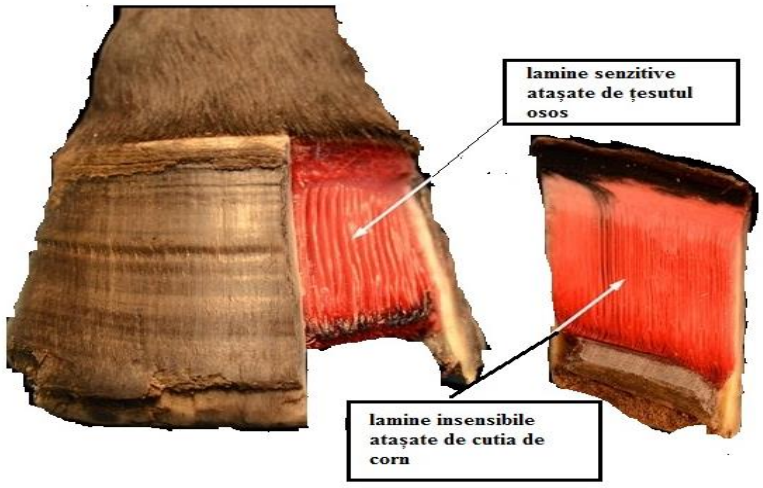


**Fig. 11.13 Copita[19].**

***Histologic peretele copitei este alcătuit din trei straturi vag distincte: extern, mediu și intern. Stratul extern sau glazura este o extensie a epidermei perioplice fiind constituită din celule epiteliale cornificate, care apar ca un material moale, alb, strălucitor***. Acest țesut atașează copita la epiderma pielii piciorului. ***Stratul mediu este compus din tubi de corn și keratină intertubulară și determină dimensiunea peretelui copitei. Stratul intern sau lamelar este epiderma din regiunea laminară. Este numit și strat laminar, datorită prezenței lamelelor dermice și epidermale, paralele între ele. Lamele epidermale primare sau cherafiloase sunt mai mari și cheratinizate și dau naștere lamelelor secundare epidermale, care sunt mai mici și necheratinizate***[19,20] (fig. 11.14; 11.15 ).

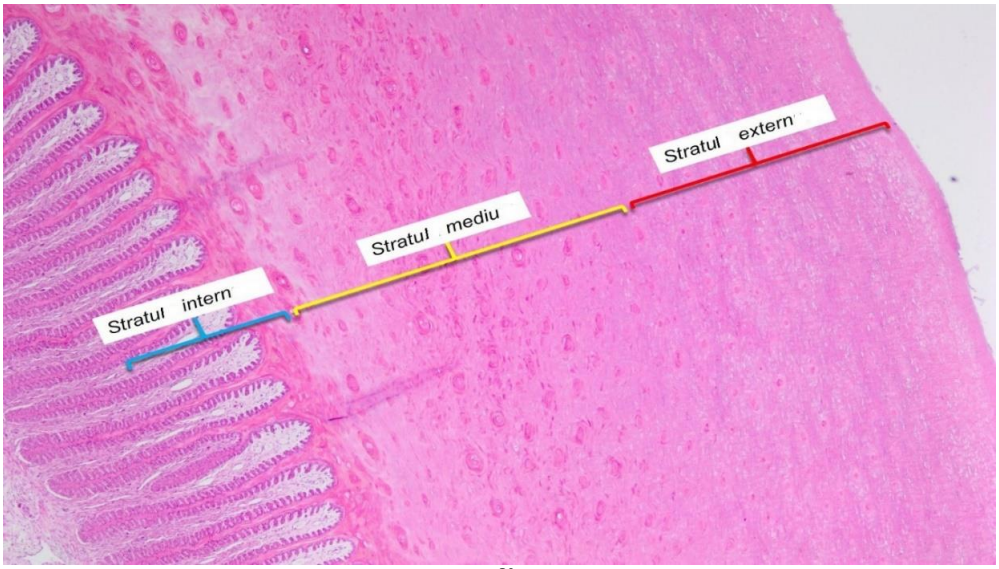



**Fig. 11.14 Structura histologică a copitei[20].**

***Lamele epidermale primare completează zona interioară a capsulei copitei, de la banda coronariană până la suprafața solului, de-a lungul circumferinței. Fiecare lamă primară epidermală dă naștere la 20-200 lamele secundare. Se consideră că lamele primare epidermale la nivelul membrelor anterioare sunt mai lungi decât la membrele posterioare***. Aceste lame se întrepătrund cu lamele dermice sau podofiloase, primare și secundare, și formează arhitectura joncțiunii laminare[2,19].

Joncțiunea laminară are un rol important în atașarea peretelui copitei de falangele distale. Astfel, transferul de forță între pământ și scheletul osos are loc prin peretele copitei și joncțiunea laminară. Spațiile dintre joncțiunile celulare din lamelele epidermale permit trecerea substanțelor nutritive, luând rolul de capilare în acest țesut avascular. ***Lamele dermale primare sau podofiloase înconjoară și se întrepătrund cu lamelele epidermale kerafiloase și se atașează la cea de-a treia falangă. La nivelul lamelor podofiloase se găsesc corpusculi Vater- Pacini și Meisner***[2,18]

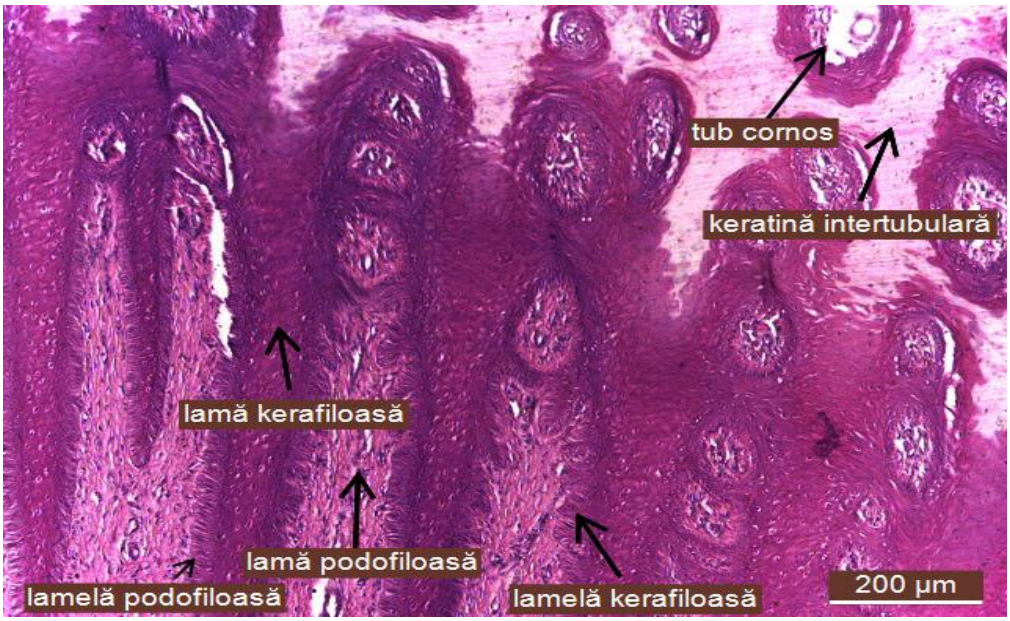



**Fig. 11.15 Copită de mânz. Col HEA x100**

**BIBLIOGRAFIE**

1. **Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brazil

**2**. **Banks WJ -1993**. Applied Veterinary Histology. 3-rd ed., Mosby Year Book, St Louis,

3. **Caceci T,** 2015, ***Doctor C's On Line Histology*, Electronic textbooks,** http://www.doctorc.net/

**5**. **Cotea C, 2014,** *Histologie specială.* Ed. Tehnopress, Iaşi

**6. Eroschenko VP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ 10th edition. Lippincot Williams and Wilkins

7. **Martini F, Bartolomew EF, 2010**. Fundamentals of Anatomy & Physiology, 5th ed., Ed. Benjamin Cummings, San Francisco

**8. Junqueira L, Carneiro J,** 2008, *Basic Histology*. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

***9***. **Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk

**10. Kuchnel W, 2003** *Color Atlas of Cytology and Microscopic Anatomy*. Thieme Stuttgart –New York

**11. Mitrea IL., Solcan G, Daneş Doina, Ioniţă Mariana, Solcan Carmen, 2006,** *Dermatopatologia animalelor de fermă* Ed. Medicală Veterinară, Bucureşti

**12**. **Ross MH, Wojciech P-2016**. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 7th edition, Ed. Wolters Kluver USA

13**. Samuelson DA,** 2007, *Textbook of Veterinary Histology* St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier

**14. Solcan Gh., Mitrea I.L., Miron L., Solcan Carmen, 2003**- *Dermatopatologia animalelor de companie* Ed. Ion Ionescu de la Brad, Iasi

15. **Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier

16.https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Foundations_-_Histology_Epithelia_and_Skin

17. wwww.histology.leeds.ac.uk/skin/skin_layers.php

18. http://histologyguide.com/slide-box/11-skin.html
19. https://holistichorse.com/hoof-care/a-look-inside-laminitis/
20. https://osu.pb.unizin.org/vethisto/chapter/7-specialized-anatomic-sites/
21.https://www.memorangapp.com/flashcards/35985/Histology%3A+Skin+%28cutis%2C+derma%29%5BDuda

## 12. SISTEMUL NERVOS

**Embriologic,** sistemul nervos se dezvoltă din ectoderm. În prima etapă se formează *placa neurală. Marginile acesteia se îngroașă dând naștere șanțului neural. Marginile șanțului se apropie și fuzionează formând tubul neural*. ***Din tubul neural se formează întreg sistemul nervos central care include neuronii, celulele gliale, stem, ependimare și ale plexului coroid***[2,9,11] *(fig. 12.1).*

Celulele dispuse lateral șantului neural formează crestele neurale. ***Din crestele neurale se vor forma: celulele cromafine ale medulosuprarenalei, melanocitele, celulele piei mater și arahnoidei, neuronii senzitivi ai ganglionilor nervilor cranieni și spinali, neuronii postganglionari din ganglionii simpatici și parasimpatici, celulele Schwann și amficitele din ganglionii periferici***[2,8]**.**

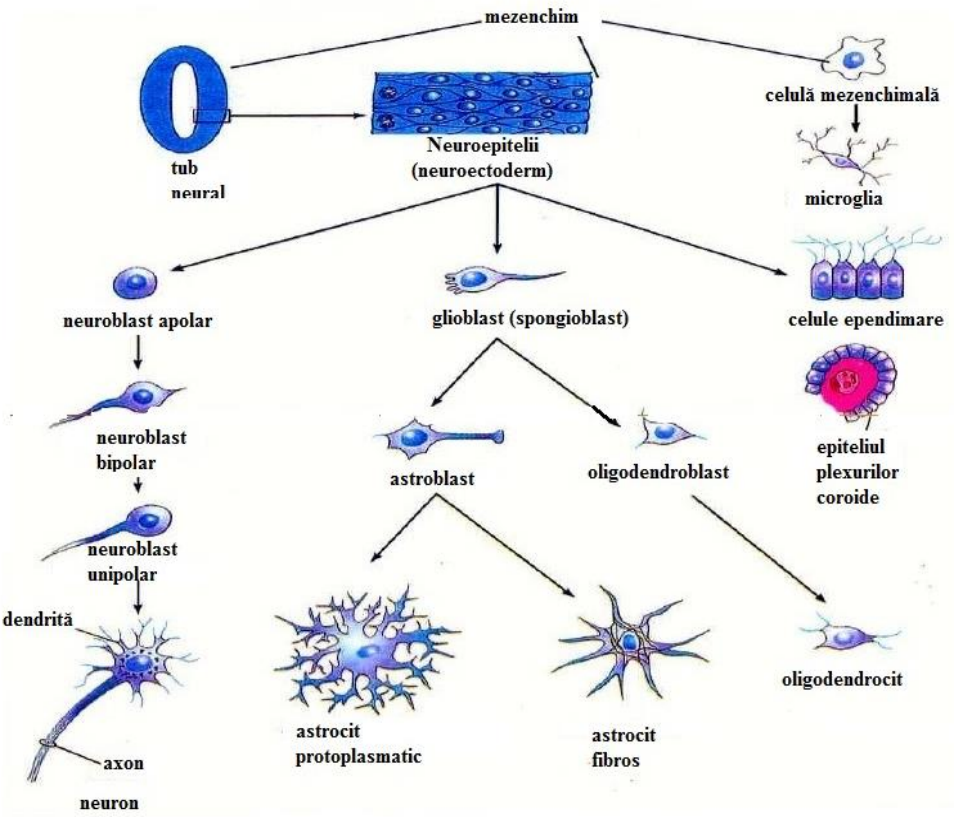



**Fig. 12.1 Celule neurogliale**[23]**.**

**Sistemul nervos la mamifere este divizat în trei categorii*: sistemul nervos central (SNC), periferic (SNP) și autonom sau sistem nervos vegetative (SNV) .***

*SNC este format din encefal, cerebel și măduva spinării, protejate de bariera hemato-encefalică și oasele craniului, respectiv ale coloanei vertebrale.*

*Sistemul nervos periferic este compus din nervii cranieni, ganglionii și nervii spinali cu prelungirile lor, care conectează celulele nervoase senzoriale la segmentele nervoase centrale. Comparativ cu SNC acesta nu este protejat de oase și nici de bariera hemato-encefalică. Sistemul nervos autonom reglează acțiuni involuntare ale organelor și glandelor* [2,5].

In structura sistemului nervos intră o rețea complexă intercomunicantă de celule nevoase care primesc și conduc impulsurile prin intermediul acestora sau axonului la SNC pentru analiză, integrare, interpretare și răspuns. În final, răspunsul apropiat dat la stimulii ajunși în SNC este de activare a mușchilor striați netezi, cardiaci sau a glandelor (endocrine, exocrine)[3,22].

## 12.1 Structuri protectoare ale sistemului nervos central

SNC este protejat de o serie de structuri reprezentate de stratul de țesut conjunctiv și de lichidul cefalorahidian, care înconjoară structurile SNC.

Craniul și cavitățile vertebrelor sunt căptușite de ***meninge***. Acesta este un țesut conjunctiv format din trei straturi: ***dura mater, arahnoida și pia mater*** [3,4] ***(fig12.2).***

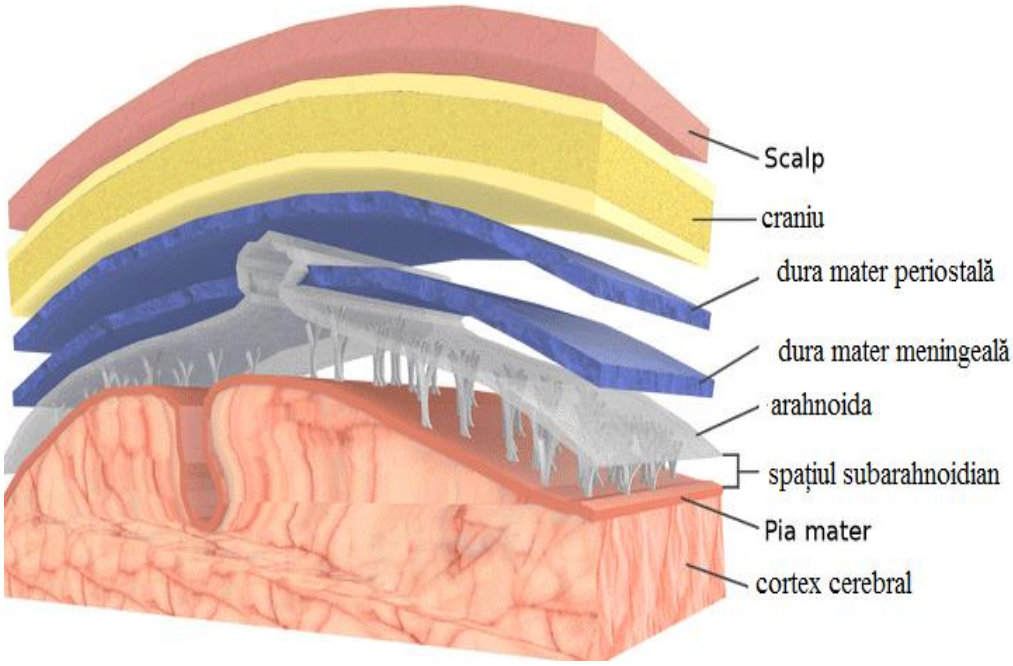



**Fig. 12.2 Structura meningelui**[24].

Stratul cel mai exterior *este* ***duramater, un strat gros puternic format din țesut conjunctiv fibros***. Sub duramater este un ***țesut conjunctiv mult mai delicat arahnoida.***

Ambele tunici acoperă creierul și măduva spinării.

Cel mai intim strat meningeal este țesutul conjunctiv din ***piamater. Acesta conține numeroase vase sanguine și aderă direct la suprafața creierului și măduvei spinării. Între arahnoidă și piamater este spațiul subarahnoidian[3,10]. Este format din fibre elastice și de colagen care leagă arahnoida de piamater*** (fig. 12.3).

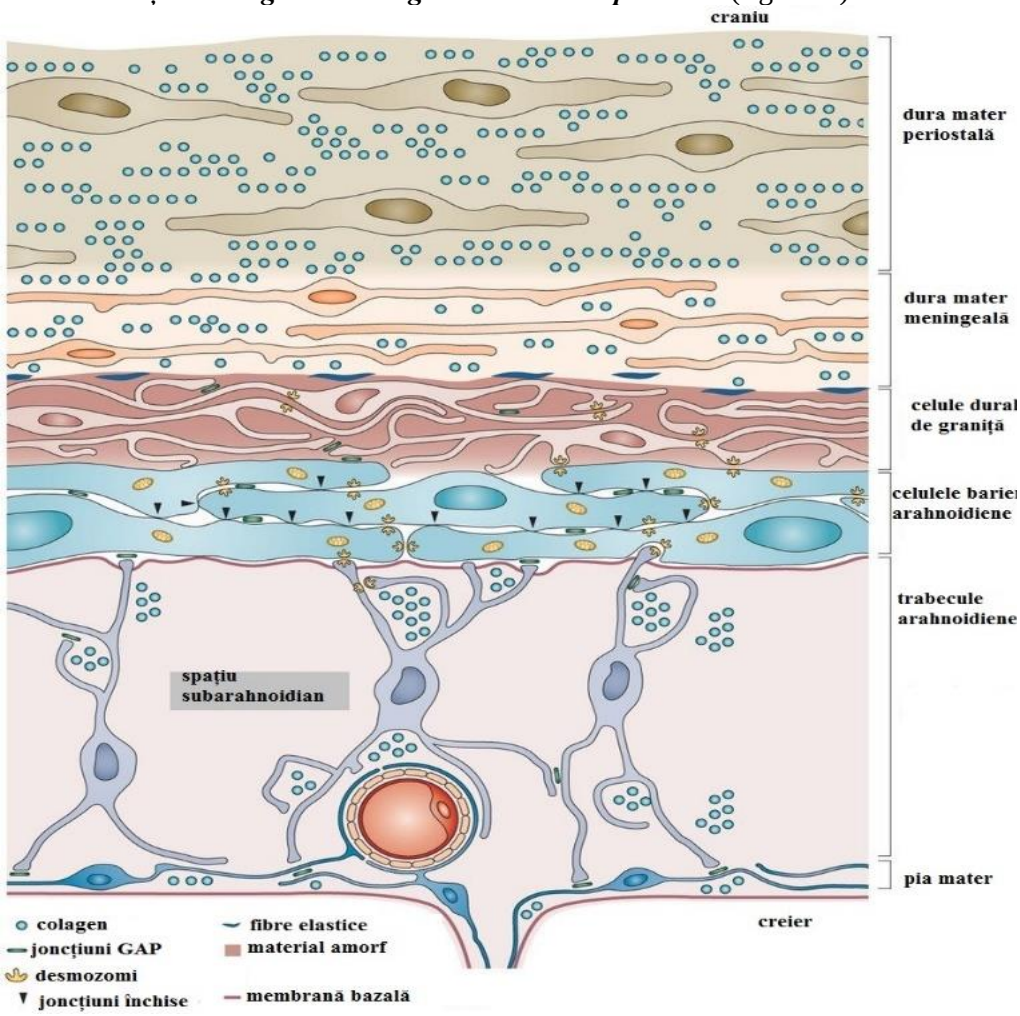



**Fig. 12.3 Structura histologică a meningelui[25].**

**Spaţiul subarahnoidian** este format din cisterne largi, care comunică cu ventriculii cerebrali conținând lichid cefalorahidian și este complet separat de spațiul subdural. ***Spaţiul subarahnoidian este căptuşit de epiteliu pavimentos simplu care acoperă și dura mater. Suprafaţa externă a arahnoidei este de asemenea acoperită de epiteliu pavimentos simplu***. În unele regiuni arahnoida străbate dura mater, realizând vilozități arahnoidiene care pătrund în sinusurile venoase ale durei mater.

Aceste vilozități sunt acoperite de celule endoteliale ale venelor și au rolul de a reabsorbi lichidul cefalorahidian în sângele din sinusurile venoase. Rolul acestui spațiu este de ***amortizor hidraulic***, care protejează sistemul nervos central împotriva traumatismelor[8,11].

***Piamater este formată din numeroase vase sanguine, fibre de colagen, fibre elastice fine, ocazional fibroblaste acoperite de celule mezoteliale și membrană bazală. Aceasta nu vine în contact cu țesutul nervos, între ele existând un strat subțire format din prelungirile nevrogliilor, care aderă ferm la pia mater și formează o barieră fizică la periferia sistemului nervos central***. Vasele sanguine din ţesutul nervos trec în piamater, unde sunt înconjurate de teci ale acestuia. Între vasele penetrante şi piamater există un spaţiu perivascular, care se continuă cu spaţiul subarahnoidian[1,3,8](fig. 12.4). *Pia mater* dispare înainte de zona în care vasele sanguine se capilarizează. ***La nivelul sistemului nervos central capilarele sanguine sunt complet acoperite de prelungirile nevrogliilor***[3,8] (fig. 12.5).

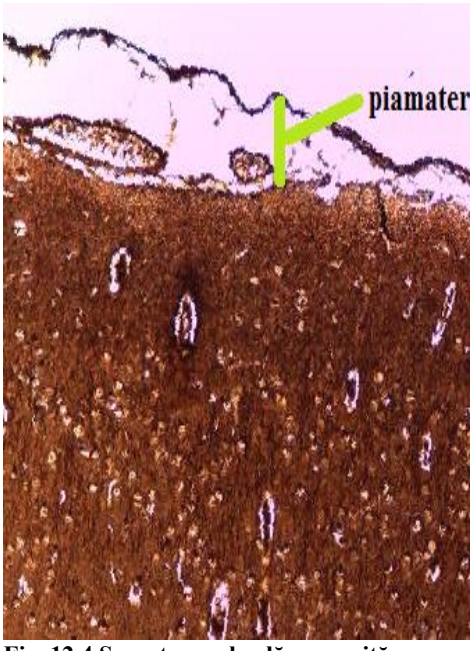
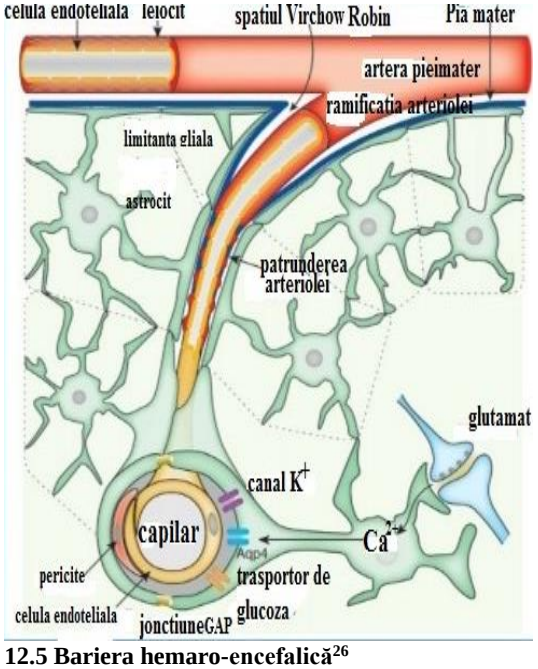



**Fig. 12.4 Scoarța cerebrală acoperită de piamater. Encefal de capră. Col Impregnare argentică x40**




**12.5 Bariera hemaro-encefalică[26]**

***În spațiul subarahnoidian circulă lichidul cefalorahidian (LCR) care protejează creierul și măduva spinării***. Aspectul acestuia este clar, incolor, protejează ca o pernă creierul și măduva spinării de injuriile fizice, le conferă acestora flotabilitate. Lichidul cerebrospinal ***circulă prin ventriculi și în jurul suprafeței externe a creierului și măduvei spinării și în spațiul subarahnoidian***. LCR se găsește de asemenea în centrul canalului ependimar al măduvei spinării[1,3,8,19] (fig. 12.6).

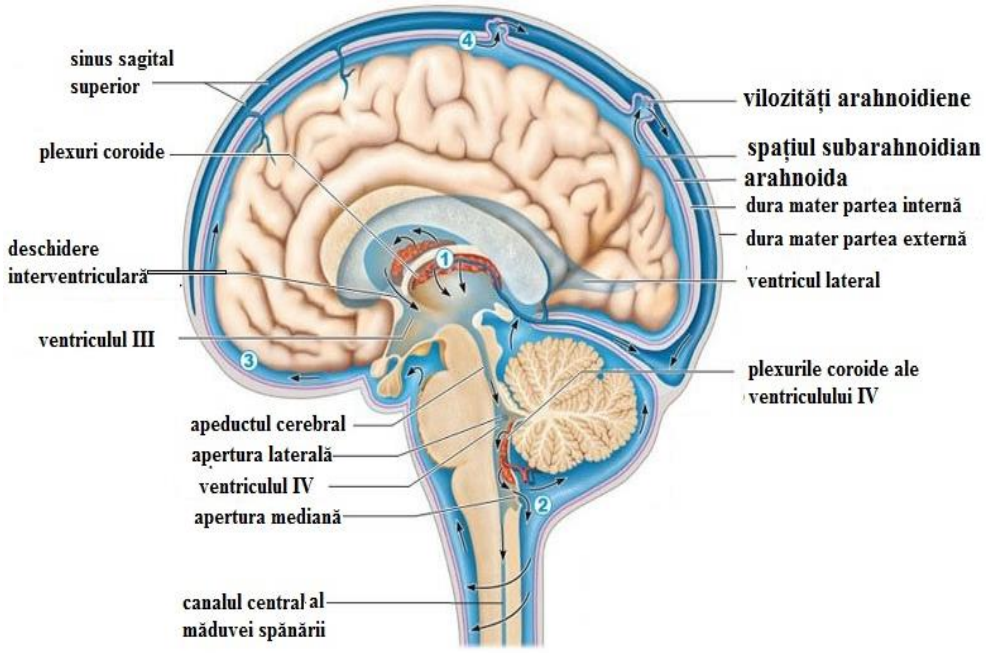



**Fig. 12.6. Circulația lichidului cefalorahidian[27].**

***LCR are un rol important în homeostazie și metabolismul creierului. El transportă substanțe nutritive pentru a hrăni celulele creierului, elimină metaboliții care intră în LRC proveniți de la celulele creierului și furnizează componente chimice optime pentru funcționarea neuronilor și conducerea impulsurilor***. Ulterior, LRC este resorbit din spațiul arahnoidian prin vilozitățile arahnoidiene, în vene, mai ales în ***sinusul sagital superior care drenează creierul***. Vilozitățile arahnoidiene sunt mici extensii ale peretelui arahnoidian, proiectate în sinusurile venoase localizate între straturile meningeale respective, duramater și periost[17,19]. Blocarea circulației LCR în afecțiuni congenitale sau dobândite se exprimă prin hidrocefalie- acumulare patologică a LCR și atrofia progresivă a encefalului.

***Plexurile choroide*** (fig. 12.7) ***sunt pliuri invaginate ale piei mater, stucturi vasculare, care căptuşesc planşeul ventriculilor III, IV și pereții ventriculilor laterali ai creierului şi sunt responsabile de producerea lichidului cefalorahidian***. Acesta este produs constant şi este reabsorbit în spațiul subarahnoidian care înconjoară SNC. Lichidul cefalorahidian conține o cantitate mică de substanță uscată și ocupă complet ventriculii, canalul central al măduvei spinării, spațiul subarahnoidian și perivascular[4,6].

Fiecare plex choroid este constituit dintr-o masă de capilare proiectate în interiorul ventriculului, acoperite de celule ependimare modificate, sprijinite pe o membrană bazală şi un ţesut conjunctiv care le separă. Capilarele din plexurile choroide sunt fie de tip sinusoid sau și de tip fenestrat. ***Celulele epiteliale ale plexurilor choroide eliberează activ ionii de sodiu în lichidul cefalorahidian, ceea ce determină mişcarea pasivă a apei în capilarele choroide***[1,12,13].

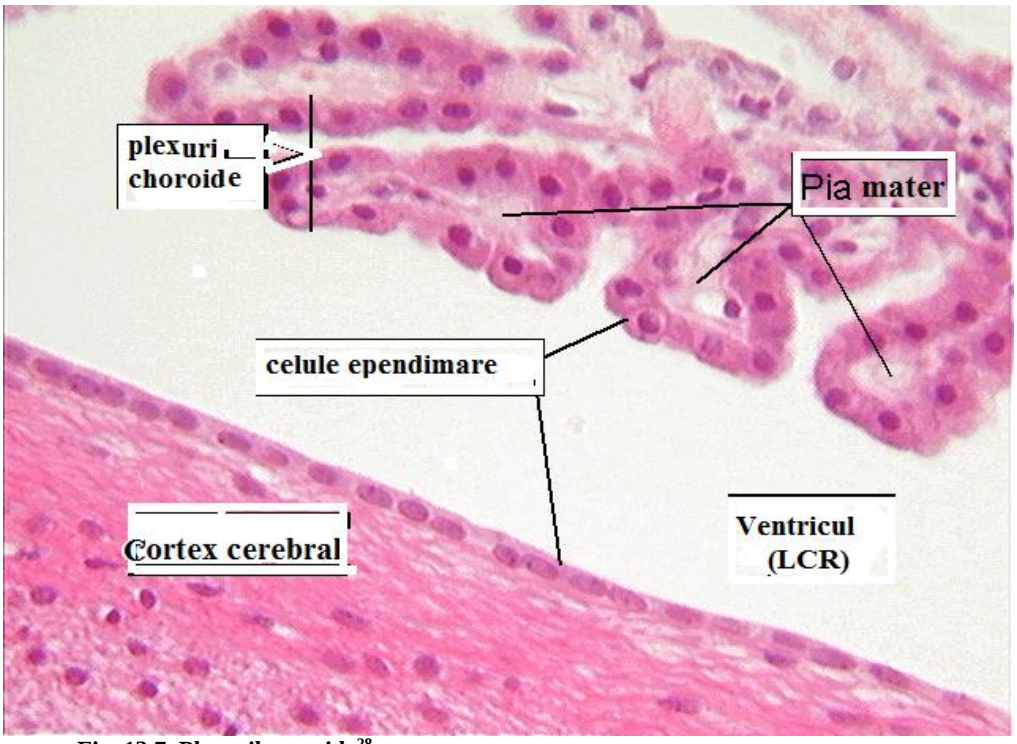



**Fig. 12.7 Plexurile coroide[28].**

## 12.2 Substanța albă și cenușie

***Creierul și măduva spinării conțin substanță albă și cenușie.***

***Substanța cenușie din SNC este formată din neuroni și celule nevrogliale.*** Această regiune este un loc în care se realizează conexiuni sau sinapse între o mutitudine de neuroni și dendrite. Substanța cenușie acoperă suprafața creierului (cerebrală) și cerebelul. Mărimea, forma și modul de ramificare a acestor neuroni este foarte variabilă și depinde de zona SNC examinată[1,5,17].

***Substanța albă a SNC este lipsită de pericarioni și este formată din axoni mielinizați, unii axoni nemielinizați și oligodendrocite neurogliale***.

Sistemul nervos este format din două tipuri celulare:

- **neuroni -** celule permanente, cu cel mai înalt grad de diferențiere, responsabile de recepționarea, procesarea, generarea și transmiterea impulsului nervos. ***Au capacitatea de a declanșa anumite activități celulare și de eliberare a neurotransmițătorilor și a altor molecule cu rol informațional. Au pierdut capacitatea de diviziune[3,14]***.

- **celulele gliale (neurogliale)** ***au rol trofic, de susținere și protecție pentru neuroni***. Substanţa fundamentală este absentă. Echivalentul substanței fundamentale este **neuropilul[1,3,18] (fig. 12.8).**

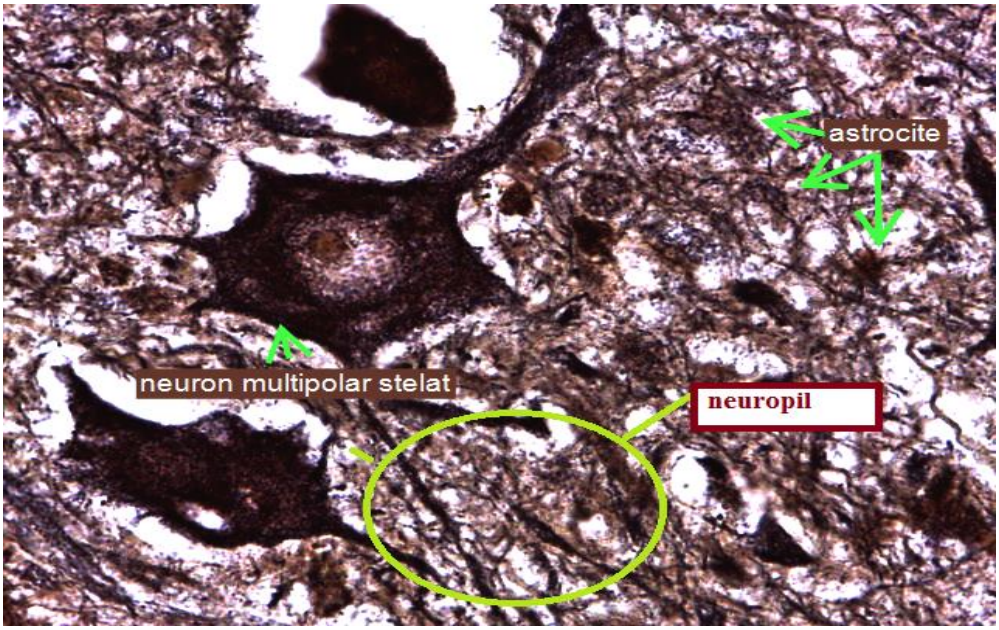



**Fig. 12.8 Componentele sistemului nervos: neuroni, celule neurogliale și neuropil. Măduvă rahidiană. Col. Impregnare argentică X900**

În structura organelor sistemului nervos central și periferic intră vasele de sânge și o cantitate redusă de țesut conjunctiv.

**Tipurile de neuroni în SNC**

Se cunosc trei tipuri majore de neuroni: ***multipolari, bipolari și pseudounipolari.*** În general pericarionii neuronilor sunt localizaţi în sistemul nervos central. Excepţie fac neuronii senzoriali şi neuronii efectori terminali ai sistemului nervos periferic, situaţi în ganglioni[4,5].

***Neuronul multipolar*** este cel mai comun tip de neuron al SNC întâlnit în ***encefal, cerebel și măduva spinării***. Din corpul celular se desprind numeroase dendrite ramificate. Opus dendritelor se desprinde un singur axon.

***Neuronii bipolari*** sunt specifici senzoriali. Se găsesc în ***retină, în organele auzului și echilibrului din urechea internă și în epiteliul olfactiv***[1,2,5] (fig. 12.9).

***Neuronii unipolari sau pseudounipolari*** exprimă doar o singură prelungire desprinsă din corpul celulei, deși inițial în dezvoltarea embrionară a fost bipolar. Cele două prelungiri fuzionează în timpul dezvoltării embrionare și formează un singur proces. Neuronul unipolar format este de asemenea senzorial. *Stimulii captați de dendrite sunt transferați direct la nivelul axonului terminal fără a ajunge la pericarion*. Pericarionul nu pare a fi implicat în transmiterea impulsurilor nervoase deși la nivelul acestuia sunt sintetizați neurotransmițători care ajung în butonii terminali ai prelungirilor[3,9.17]. ***Neuronii pseudounipolari se află în ganglionii rahidieni și cranieni. Dimensiunea și forma neuronilor*** împreună cu prelungirile variază.

Pericarionii pot fi sferici, ovalari sau angulari. Diametrul variază de la ***4-5µm în stratul granular din cerebel la 150 µm în măduva spinării***[2,22].

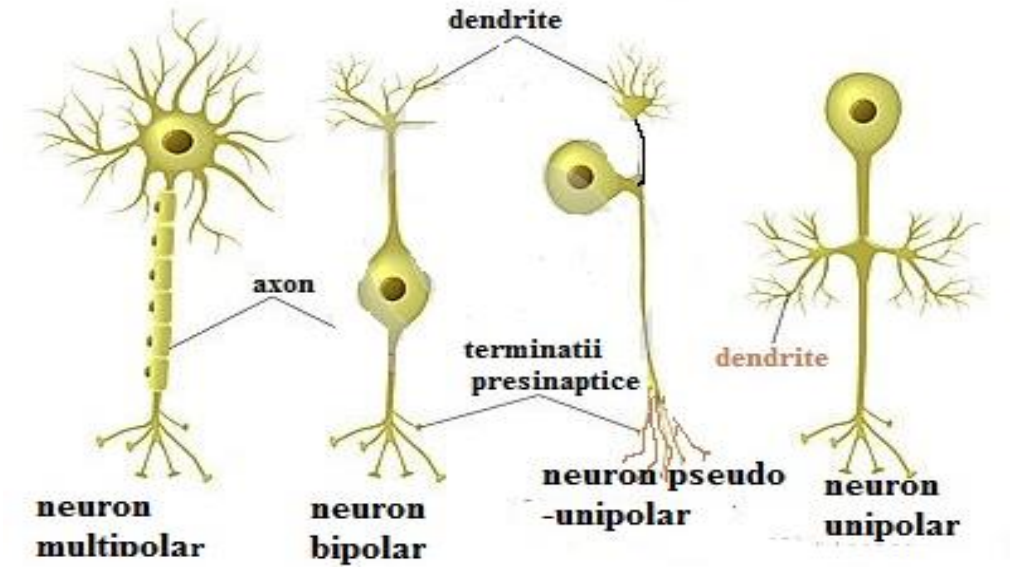



**Fig. 12.9 Tipuri de neuroni[29].**

***După rolul pe care-l îndeplinesc neuronii pot fi:***

- ***motori*** (eferenți), controlează organele efectoare (mușchii, glandele exocrine și endocrine) ;

- ***senzitivi,*** recepționează stimulii senzoriali din mediu dar și din organism;

- ***interneuroni***, realizează sinapse cu alți neuroni contribuind la formarea unor rețele complexe funcționale (ex. retina). Funcțiile superioare ale sistemului nervos sunt dependente de integrarea funcțională a unui număr mare de neuroni[1,2,4].

În sistemul nervos central pericarionii intră în structura substanței cenușii iar perlungirile în substanța albă.

***Neuronii nu se divid, dar are loc o regenerare a axonilor şi dendritelor***. Aceasta stă la baza grefelor de nervi utilizate în afecţiuni ale nervilor periferici.

### 12.2.1 Ultrastructura neuronilor

Nucleul este mare, rotund, ovalar, situat central, bogat în cromatină dispersată sau ***eucromatină*** cu o activitate metabolică intensă. In ganglionii simpatici și senzoriali există pericarioni cu doi nuclei. Citoplasma conţine agregate mari de reticul endoplasmic rugos, care corespund ***corpilor Nissl*** de la MO (fig. 12.10). Numărul corpilor Nissl variază în funcție de tipul neuronului și de starea funcțională a acestuia. Sunt abundenți în special în neuronii mari, motori[2,15]. Aceştia sunt prezenți şi în zona de desprindere a dendritelor, dar lipsesc în regiunea din care se desprinde axonul,

numită ***con de emergenţă axonală***[5]. În citoplasmă există și numeroși ribozomi ceea ce sugerează că aceste celule sintetizează atât proteine structurale, cât și de transport[8].

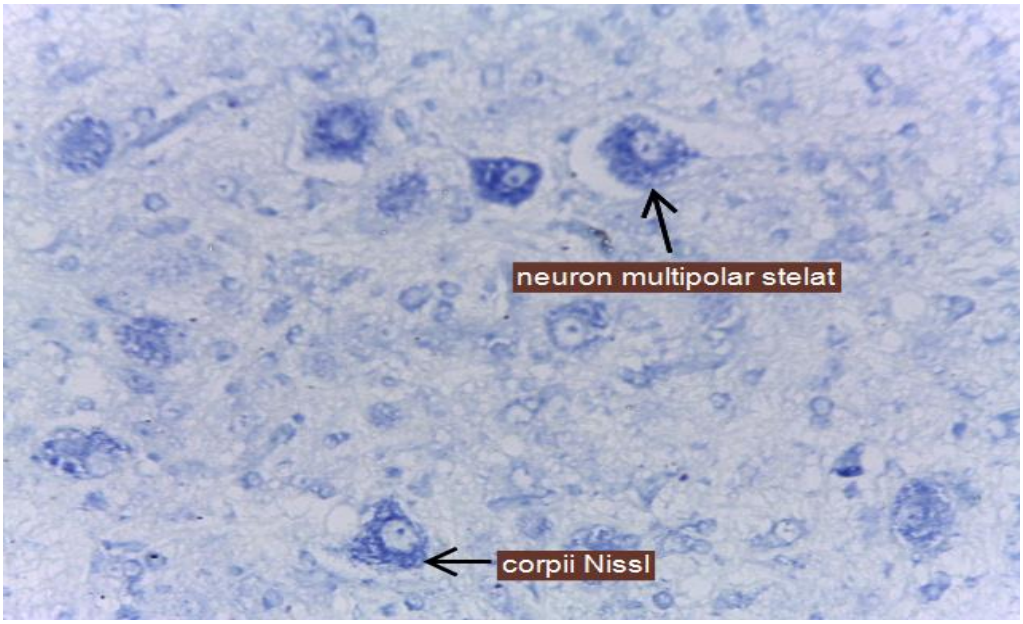



**Fig. 12.10 Corpii Nissl. Col Albastru de toluidină x400**

***Complexul Golgi*** este alcătuit din rețele paralele multiple, organizate în jurul nucleului. ***Mitocondriile*** sunt numeroase în pericarion dar şi în prelungiri, în butonul terminal, unde sunt extrem de alungite şi mobile. Rolul pericarionului este trofic dar are și capacitatea de a recepționa stimuli. Impulsurile transmise pot fi stimulatoare sau inhibitoare, generate de alte celule nervoase[2,3,4].

Neuronii sunt foarte activi metabolic şi consumă energie pentru menţinerea gradientului ionic de cealaltă parte a membranei. ***Sintetizează substanţele neurotransmiţătoare sau precursorii*** acestora în pericarion, de unde sunt transportaţi în lungul axonului, la nivelul sinapselor, pentru a fi eliberate ca stimulatori celulari. ***Numeroase neurofilamente (filamente intermediare***, cu diametrul de 10nm) sunt aranjate în benzi paralele în pericarion şi de-a lungul prelungirilor [3,4,8] (fig. 12.11).

Microfilamentele intermediare se asociază sub acțiunea unor agenți de fixare formând fascicule. În citoplasma neuronilor se găsesc și microtubuli în număr mare, identici cu cei prezenți și în alte celule. Acestea sunt implicate în transportul axonal al neurotransmiţătorilor, enzimelor şi a altor constituienţi celulari[2,17].

Ocazional în pericarioni pot exista și incluziuni pigmentare (melanină) și lipofuscina, (un pigment de uzură, fiind format din substanțe care nu au putut fi digerate de către lizozomi)[1,13].

Neuronii deşi variază ca dimensiune şi formă în diverse segmente ale sistemului nervos, toţi au aceeaşi structură. Ei sunt formaţi din pericarion sau corpul neuronului şi două tipuri de prelungiri, respectiv un singur axon şi una sau mai multe dendrite.

Pericarionul (Gr.peri, în jur+*karyon*, nucleu) este centrul trofic al neuronului (fig. 12.12).

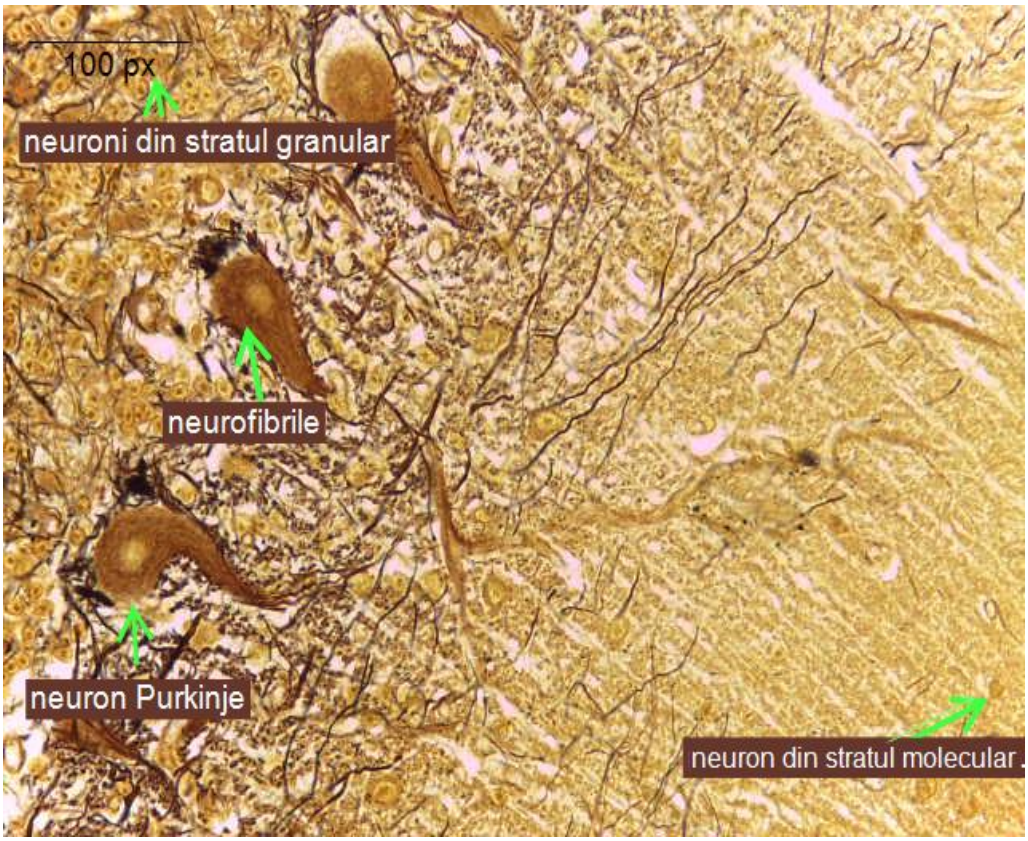



**Fig. 12.11 Neurofilamente intracitoplasmatice în neuronii Purkinje. Cerebel Col. Impregnare argentică x400**

**Dendritele** (*gr. dendron*, arbore) sunt prelungiri scurte foarte ramificate. Conducerea impulsului este celulipetă. Au un rol important în recepționarea și procesarea impulsurilor nervoase. Majoritatea neuronilor prezintă numeroase dendrite care cresc aria de recepție a celulei, de integrare a impulsurilor nervoase provenite de la numeroase terminații axonale cu care fac sinapse. Astfel, dendritele unei celule Purkinje din cerebel stabilesc sinapse cu până la 200 000 terminații axonale[8,19].

Neuronii cu ***o singură dendrită***, bipolari, sunt rari fiind prezenți numai în zone specializate ale sistemului nervos. Diametrul dendritelor devine tot mai redus pe măsură ce acestea se ramifică. Citoplasma de la baza dendritei, în apropierea corpului celular are compoziția similară cu a pericarionului, cu excepția complexului Golgi. Majoritatea sinapselor aferente neuronale sunt localizate la nivelul ***spinilor dendritici***, structuri cu formă de ciupercă. ***La nivelul lor se realizează procesarea inițială a impulsurilor nervoase aferente[3,8,9].*** Sistemul de procesare este reprezentat de un

complex de proteine atașat de suprafața citosolică a membranei postsinaptice. Spinii dendritici sunt structuri dinamice cu plasticitate morfologică determinată de actină, implicați în formarea sinapselor și în adaptarea funcțională a acestora[8].

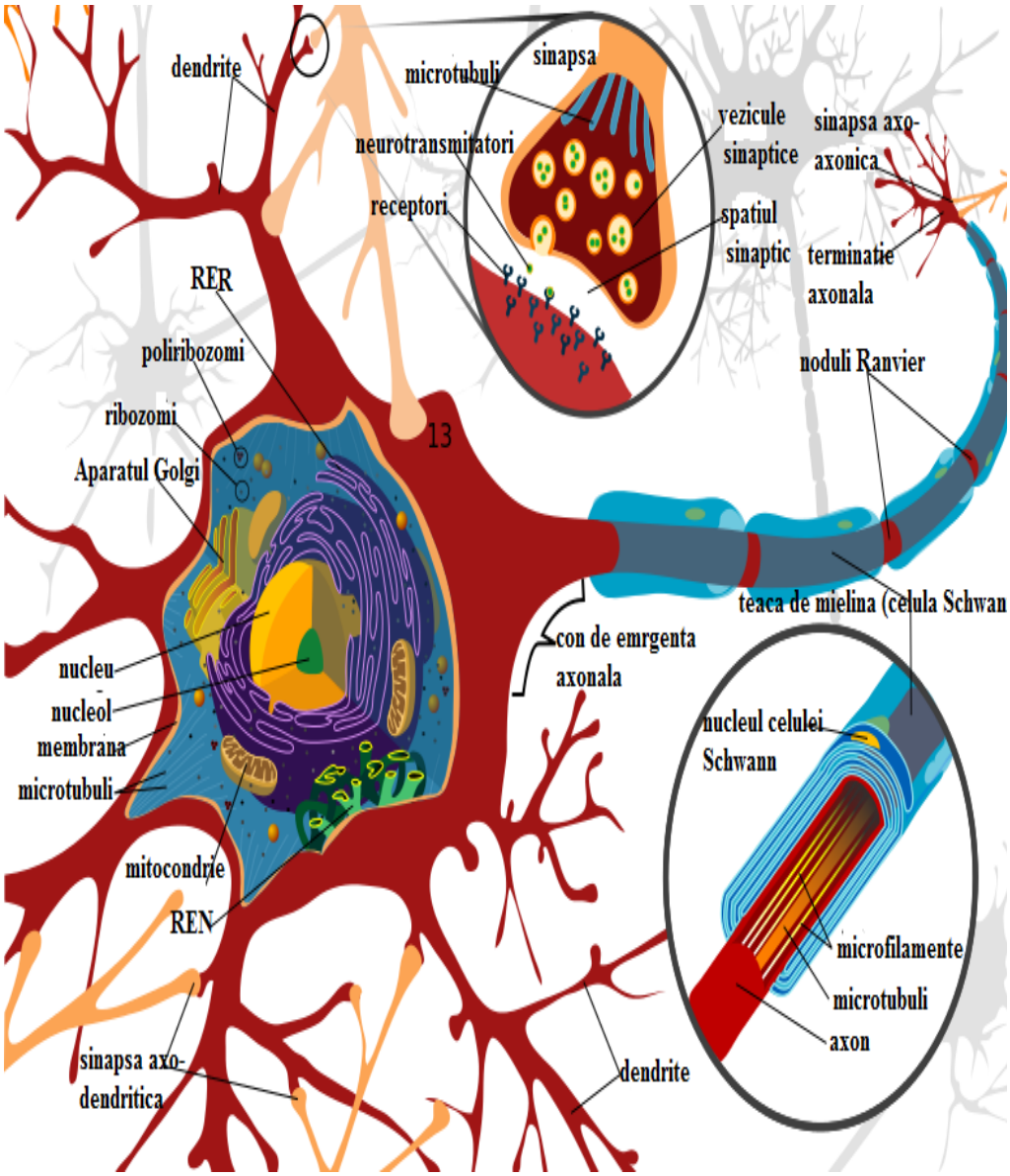



**Fig. 12.12 Ultrastructura neuronului[30].**

***Axonul*** (în limba greacă are semnificația de ax) este o prelungire cilindrică, unică, specializată în generarea sau conducerea impulsurilor nervoase către alte celule sau organe efectoare. La organul efector se ramifică terminal. Fiecare ramificație

prezintă o mică umflătură numită ***buton terminal***, care interacționează cu alți neuroni sau celule formând structuri numite sinapse. Sinapsele transmit informațiile către următoarea celulă din circuit. Conducerea impulsului este ***celulifugă.*** Axonul este implicat în transportul materialului citosolic anterograd și retrograd[3,8,18]. Axonii structurează fibrele nervoase.

***Există și neuroni fără axon (celulele amacrine din retină*).**

Mulți neuroni au axonul scurt, excepție fac cei din coarnele ventrale ale măduvei rahidiene, care inervează mușchii membrelor și au lungime în funcție de talia animalului (de la măduva spinării până la extremitățile membrelor). Zona de origine a axonului, care face legatura între acesta și pericarion, are formă piramidală și se numește *con de emergență axonală*[2,5]**.**

Membrana plasmatică a axonului este numită ***axolemă*** și citoplasma ***axoplasmă***. Axoplasma conține neurofilamente, microtubuli, mitocondrii și câteva cisterne ale reticulului endoplasmic neted. Lipsesc poliribozomii și RER ceea ce sugerează dependența funcțională a axonului de pericarion. În cazul secționării axonului, segmentul periferic degenerează. În lungul axonului se desfășoară un transport activ, bidirecțional. ***Macromoleculele sintetizate în pericarion sunt transportate continuu către terminațiile axonului, pe calea unui flux anterograd.*** Viteza cu care se defășoară acest transport este diferită. Transportul printr-un flux lent este caracteristic proteinelor și filamentelor de actină (câțiva mm pe zi), cu viteză intermediară sunt transportate mitocondriile și în flux rapid (viteza de 100 de ori mai mare) neurotransmițătorii[8,19]. In butonul terminal, neurotransmițătorii sunt "impachetați" în vezicule sinaptice. Acestea se formează în cisternele reticulului endoplasmic neted. Veziculele sinaptice au tendința de a se deplasa și grupa pe fața internă a membranei presinaptice. Atunci când potențialul de acțiune ajunge la acest nivel, ***veziculele își exocitează conținutul în spațiul sinaptic. Neurotransmițătorii eliberați interacționează cu receptorii specifici încorporați în membrana postsinaptică***. O serie de enzime hidrolitice locale inactivează neurotransmițătorii între două implusuri nervoase[3,8].

Simultan cu fluxul anterograd se poate desfășura și unul retrograd, în direcție opusă. Prin acest transport ajung către corpul celulei materiale endocitate (antigeni, toxine). Proteinele motorii implicate în realizarea acestui transport sunt dineina, proteina cu activitate ATP-azică asociată microtubulilor și kinezina. Aceasta este o ATP-ază care se atașează tot de microtubuli fiind responsabilă de fluxul anterograd[8].

### 12.2.2 Potențialele membranare

Membranele plasmatice ale neuronilor conțin pompe și canale ionice. Astfel axolema pompează activ sodiu la exteriorul celulei și intracelular K+, care este menținut în concentrație mult mai mare decât în mediul extracelular. Astfel, ***de-alungul axolemei există o diferență de potențial de -65mV, denumit potențial membranar de repaus[3,6]. Stimularea neuronului determină deschiderea canalelor ionice (Na+ pătrunde în celulă) și modificarea potențialului de la -65mV la +30.*** Mediul

intracelular devine pozitiv comparativ cu cel extracelular, moment care marchează începutul petențialului de acțiune sau al impulsului nervos. *La acest potențial canalele de sodiu se închid, axolema devine impermeabilă pentru acești ioni*[1,2,14]. *In interiorul axonului după câteva milisecunde se deschid canalele de potasiu care vor determina modificarea concentrației ionice.* Aceasta este ridicată; ulterior acești ioni părăsesc axonul prin difuziune iar potențialul membranar revine la -65mV, moment care marchează finalizarea potențialului de acțiune[6, 9]. Aceste evenimente au o durată redusă de 5ms și se desfășoară într-o regiune limitată a membranei. ***Potențialul de membrană se propagă de-a lungul membranei și induce deschiderea canalelor de sodiu, apoi a celor de potasiu. Când ajunge la nivelul terminațiilor nervoase potențialul de acțiune determină eliberarea neurotransmițătorilor, care modulează (stimulează sau inhibă) activitatea altui neuron sau celulelor (musculară, glandulară)[14].*** Atât deficitul de sodiu (lipsa sării) cât și excesul, respectiv deficitul sau excesul de potasiu influențează grav transmiterea nervoasă[6,8]. Unele toxice (organocloruratele) perturbă perturbă fluxul de $Na^+$ și $K^+$

### 12.2.3 Teaca de mielină și mielinizarea axonului

Celule înalt specializate ale SNC și SNP prezintă axonul acoperit de ***straturi succesive ale membrane celulei Schwann modificate bogată în lipide care structurează teaca de mielină.***

Teaca se extinde de la segmentul inițial al axonului la ramificațiile terminale. ***În lungul tecii de mielină a axonului sunt numeroase zone numite noduri Ranvier situate, între celulele Schwann*** [4,5] (fig. 12.13).

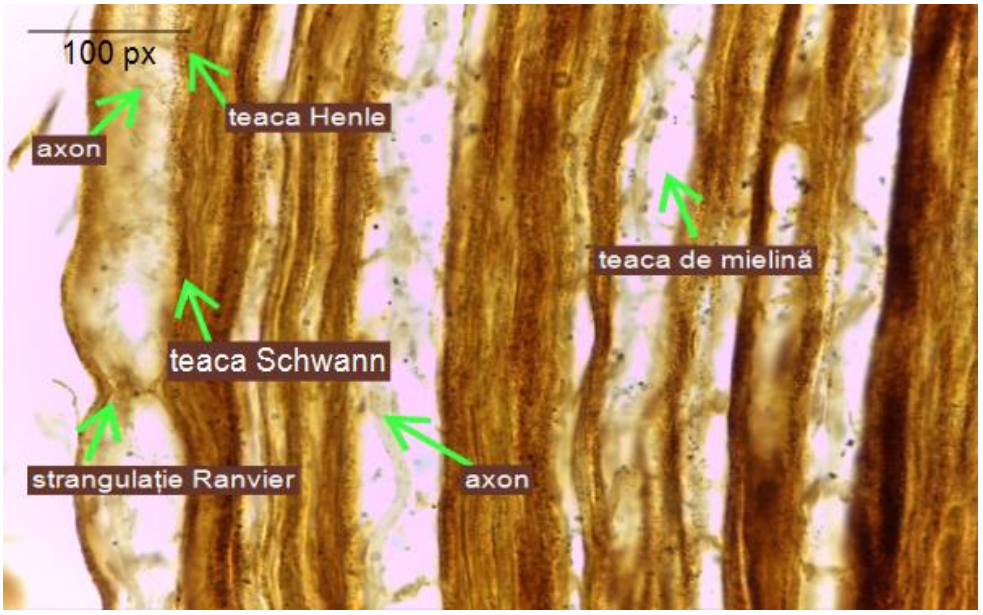



**Fig. 12.13 Fibre nervoase. Col Impregnare argenticăx900**

*Pe de altă parte axonii din SNC cât și SNP pot rămâne și nemielinizați.*

*În SNP axonii sunt înconjurați de celule Schwann, care fie structurează teaca de mielină, fie doar acoperă axonul nemielinizat. Celulele Schwann mielinizează axonii periferici individual și se extind în lungul fibrei, de la origine la terminarea lor în mușchi sau glande*[3,8]. ***În contrast, fiecare celulă Schwann poate acoperi numeroși axoni nemielinizați. Axonii nemielinizați nu prezintă noduri Ranvier deoarece celulele Schwann formează o teacă continuă***[8]**.** Axonii din nervii periferici cum sunt cei din sistemul nervos autonom sunt nemielinizați și sunt acoperiți numai prin citoplasma celulelor Schwann[1,19].

Celulele Schwann nu se găsesc în SNC. În schimb celulele neurogliale numite ***oligodendrocite mielinizează axonii din SNC***[2,4,5]. Oligodendrocitele diferă de celulele Schwann prin extensiile citoplasmei, prin care ***o singură celulă acoperă și mielinizează 30-50 de axoni***[19]**.**

***Sinapsele*** au rolul de a transmite unidirecțional impulsurile nervoase. Sunt joncțiuni intercelulare, înalt specializate, stabilite între neuronii fiecărui grup de nervi. Similar neuronilor, se pot stabili sinapse şi cu alte celule efectoare, cum ar fi fibrele musculare striate de tip scheletic (placa motorie); acestea se numesc joncţiuni neuromusculare[11,12].

Clasic sinapsele pot fi:

a. ***axo-dendritice*** – axonul unui neuron stabileşte sinapsă cu dendritele altui neuron;

b. ***axo-somatice*** – axonul unui neuron realizează sinapsa cu corpul altui neuron şi

c. ***axo-axonice*** – sinapsa între axonii a doi neuroni.

***Sinapsa cuprinde: componenta presinaptică – terminaţia axonului în formă de buton; spaţiul sinaptic şi membrana postsinaptică – componenta postsinaptică***[6,11].

Mecanismul de conducere a impulsului nervos implică eliberarea de către un neuron a neurotransmiţătorilor chimici, din butonii terminali, prin fanta sinaptică la cealaltă celulă, pentru a induce excitaţia sau inhibiţia diferiţilor neuroni sau a celulelor efectoare. Neurotransmiţătorii după cuplarea cu receptorii specifici determină deschiderea sau închiderea canalelor ionice sau inițiază reacții în cascadă și determină formarea mesagerilor secundari. Ei modifică de asemenea sensibilitatea neuronilor la stimularea sau inhibarea sinaptică[2,3,6].

Deşi sunt mai multe tipuri de substanţe ***neurotransmiţătoare*** în SNC, numai două tipuri se cunosc în ***SN periferic***: ***acetilcolina şi noradrenalina***. Neurotransmiţătorii sunt sintetizaţi în pericarion şi transportaţi la butonii terminali, unde sunt conjugaţi, exocitați în spațiul sinaptic. Fragmentele de membrană care se acumulează în regiunea presinaptică în urma exocitozei sunt recuperate de celulă prin endocitoză. Ele vor fuziona cu reticulul endoplamic neted și al regiunii presinaptice și vor fi reutilizate prin formarea de noi vezicule[9,11].

Impulsurile nervoase care ajung la nivelul plasmalemei declanșează depolarizarea, care se propagă de-a lungul membranei celulare neuronale. Impulsul determină și deschiderea de scurtă durată a canalelor de calciu din regiunea

presinaptică, cu apariția unui influx de calciu, care declanșează exocitoza veziculelor sinaptice. ***Neurotransmițătorii eliberați se vor lega de receptorii specifici și vor declanșa o depolarizare tranzitorie la nivelul membranei postsinaptice***. Aceste sinapse sunt numite excitatorii[14,15]. Deficitul de calciu (hipocalcemia) întârzie eliberarea neurotransmițătorilor și se exprimă, în funcție de specie, prin hiper- sau hipoexcitabilitate.

Interacțiunea neurotransmițător-receptor poate avea și efect opus, de hiperpolarizare, astfel impulsul nervos nu este transmis. Acest tip de sinapse se numesc inhibitorii. Odată eliberați neurotransmițătorii sunt eliminați rapid prin degradare enzimatică, difuziune sau endocitoză mediată de receptori, prevenind astfel stimularea excesivă a neuronilor postsinaptici[3,8]. Membrana postsinaptică conţine alături de receptorii pentru neurotransmiţători şi enzime hidrolitice (acetilcolinesteraza) asociate cu *lamina* externă şi implicate în dezactivarea neurotransmiţătorilor între impulsurile nervoase succesive. Unele toxice precum pesticidele organofosforice, blochează acetilcolinesteraza, pertubând grav transmiterea influxului nervos[3,6,8].

***Funcțional, neuronii sunt clasificați ca aferenți (senzoriali), eferenți (motori) și interneuroni.***

***Neuronii aferenți sau senzoriali*** conduc impulsurile de la receptori la organele interne sau de la mediul exterior la SNC. Neuronii eferenți sau motori transmit impulsurile de la SNC la organele efectoare periferice, mușchi sau glande. ***Interneuronii sunt majoritari în SNC. Ei au rol de intermediari sau integratori ai impulsurilor nervoase și conectează circuitele neuronale între neuronii senzoriali, motori și alți interneuroni ai SNC***[3,6].

Neuronii sunt înalt specializați pentru excitabilitate, conductivitate și sinteza substanțelor neuroactive cum ar fi neurotransmițătorii și neurohormonii. După stimulul mecanic sau chimic acești neuroni reacționează (excitabilitate) și transmit (conductivitate) informația prin axoni la alți neuroni în diferite regiuni ale sistemului nervos. Stimulii puternici creează unde de excitație sau impuls (potențial de acțiune) care este apoi propagat în lungul axonului (fibrei nervoase). Segmentul inițial al axonului este localizat între zona de emergență și cea care debutează cu mielinizarea. Stimulii fie că sunt inhibitori sau stimulatori, sunt însumați și generează un stimul nervos[3,8].

Rata de conducere a stimulului este dependentă de mărimea și mielinizarea axonului. Axonii mielinizați conduc impulsurile mult mai repede decât cei de aceiași mărime dar nemielinizați. La aceasta se adaugă conductibilitatea impulsurilor în funcție de natura neurotransmițătorilor. Aceștia sunt în primul rând sintetizați în pericarion și transportați prin tubuli mici numiți și microtubuli către zona în care se realizează sinapsa cu dendrita sau corpul celulei sau un alt axon. Neurotransmițătorii sunt eliberați în timpul stimulului nervos[3,14].

Suprafața dendritelor este acoperită de *spini dendritici* care realizează sinapse cu axonii terminali de la alți neuroni. Membranele de suprafață ale pericarionului și dendritelor sunt specializate în recepționarea și integrarea informațiilor de la alte dendrite, neuroni sau axoni. Axonii în schimb conduc informația primită către un alt

neuron interneuron, la un neuron diferit sau la un organ efector cum ar fi o glandă sau mușchi[1,3,8].

## 12.3 Celulele gliale

Originea **embriologică** este dublă, din ectoderm și mezoderm.

1. Macroglia (de origine neuroectodermică) se va diferenția în:

- **macroglia centrală (SNC)** formată din:
- ***astrocitul protoplasmatic;***
- ***astrocitul fibros (glia fibrilară);***
- ***oligodendrocit*** - **structurează mielina SNC** (fig. 12.14).

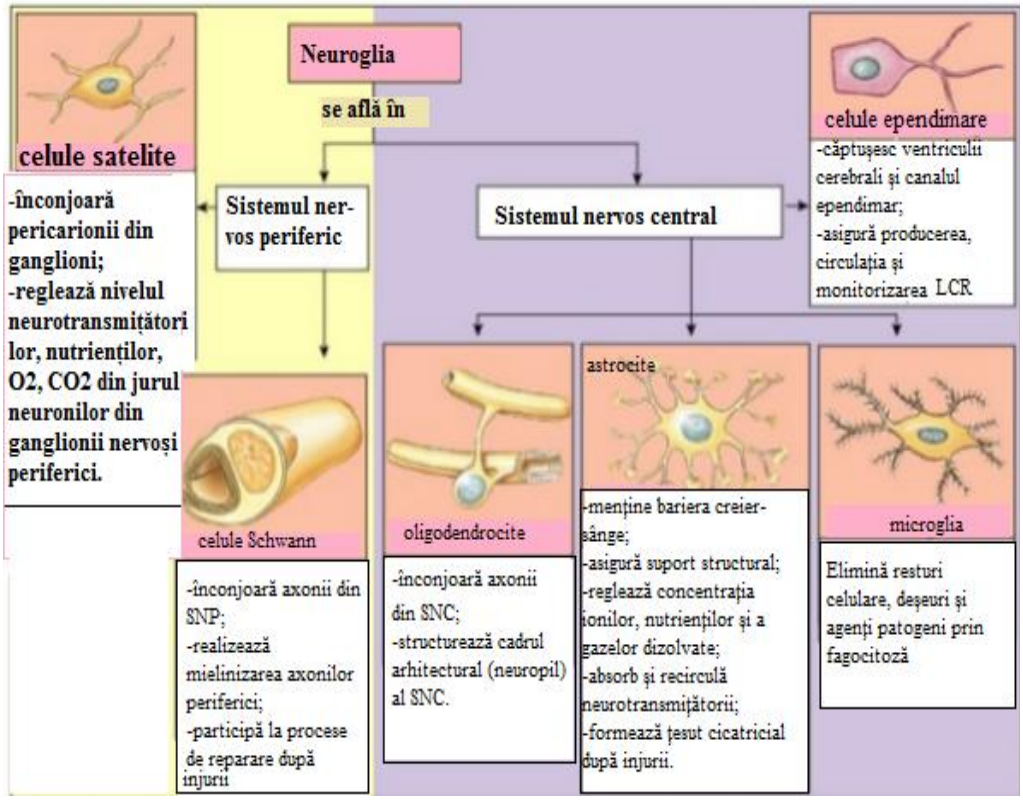

Neuroglia
se află în
celule satelite
-înconjoară pericarionii din ganglioni;
-reglează nivelul neurotransmițătorilor, nutrienților, O2, CO2 din jurul neuronilor din ganglionii nervoși periferici.
Sistemul nervos periferic
Sistemul nervos central
celule ependimare
-căptușesc ventriculii cerebrali și canalul ependimar;
-asigură producerea, circulația și monitorizarea LCR
celule Schwann
-înconjoară axonii din SNP;
-realizează mielinizarea axonilor periferici;
-participă la procese de reparare după injurii
oligodendrocite
-înconjoară axonii din SNC;
-structurează cadrul arhitectural (neuropil) al SNC.
astrocite
-menține bariera creier-sânge;
-asigură suport structural;
-reglează concentrația ionilor, nutrienților și a gazelor dizolvate;
-absorb și recirculă neurotransmițătorii;
-formează țesut cicatricial după injurii.
microglia
Elimină resturi celulare, deșeuri și agenți patogeni prin fagocitoză

**Fig. 12.14 Celulele gliale[31].**

- **macroglia periferică *(SNP)*** *este reprezentată de:*

- ***celula Schwann****, situată* de-a lungul fibrei nervoase. Structurează teaca de mielină;

- ***celule satelite****, dispuse* în jurul neuronilor senzoriali ai ganglionilor cranio-spinali. Acestea au rol de suport structural pentru corpii neuronilor, izolează și reglează schimburile diferitelor substanțe metabolice între neuroni și lichidul interstițial.

-***celulele Müller din retină*** [2,3]***;***

- ***glia ependimară*** (fig. 12.15);

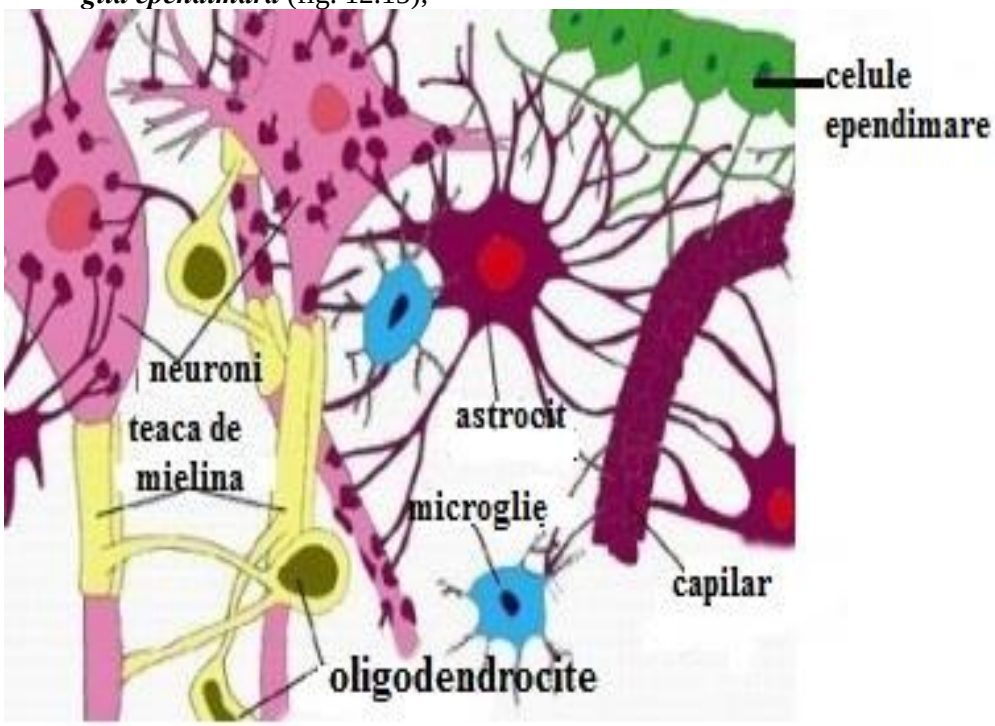



**Fig. 12. 15 Tipuri de celule neurogliale**[32]

**2. Microglia (de origine mezodermică),** aparţine sistemului macrofagic-monocitar[5,6].

***Nevroglia este componenta non-neuronală a sistemului nervos central şi periferic care nu generează, nu conduce impulsul nervos; nu formează sinapse.*** Are capacitate de diviziune și realizează o interdependenţă strânsă între neuroni şi celulele gliale[3,6].

***Celulele gliale sunt***:

***- de 10 ori mai numeroase decât neuronii;***

***- singurele celule care dau naştere tumorilor din sistemul nervos central;***

***- au prelungiri și se divid luând locul neuronilor***.

***Rolul celulelor gliale***:

***-suport*** (susţinere) pentru neuroni;

***-protecţie; trofic*** (de hrănire);

***-cicatrizare*** a ţesutului nervos și sinteza tecii de mielină[7,16.]

Celulele suport ale sistemului nervos formează ***nevroglia***. În SNC ţesutul conjunctiv este redus, limitat în vecinătatea vaselor sanguine. Celulele nevrogliei formează aproximativ jumătate din masa totală a SNC. Aceste celule sunt foarte ramificate şi ocupă spaţiul dintre neuroni. Ele au relaţii funcţionale intime cu neuronii, furnizând suport metabolic şi mecanic. Se cunosc patru tipuri de celule nevrogliale: oligodendrocite, astrocite, microglii şi celule ependimare[1,3,7].

***Oligodendrocitele (gr.****oligos-* puțin *+dendros-arbore +kitos*, celulă***)*** (fig. 12.16) sunt ***echivalente ale celulelor Schwann*** din sistemul nervos periferic și sunt responsabile de elaborarea tecii de mielină în SNC. Prelungirile acestor celule sunt dispuse în jurul axonilor (12-50 axoni) și formează teci de mielină. În plus au capacitatea de a se ramifica și a se dispune în jurul mai multor neuroni și prelungirilor acestora[7,9].

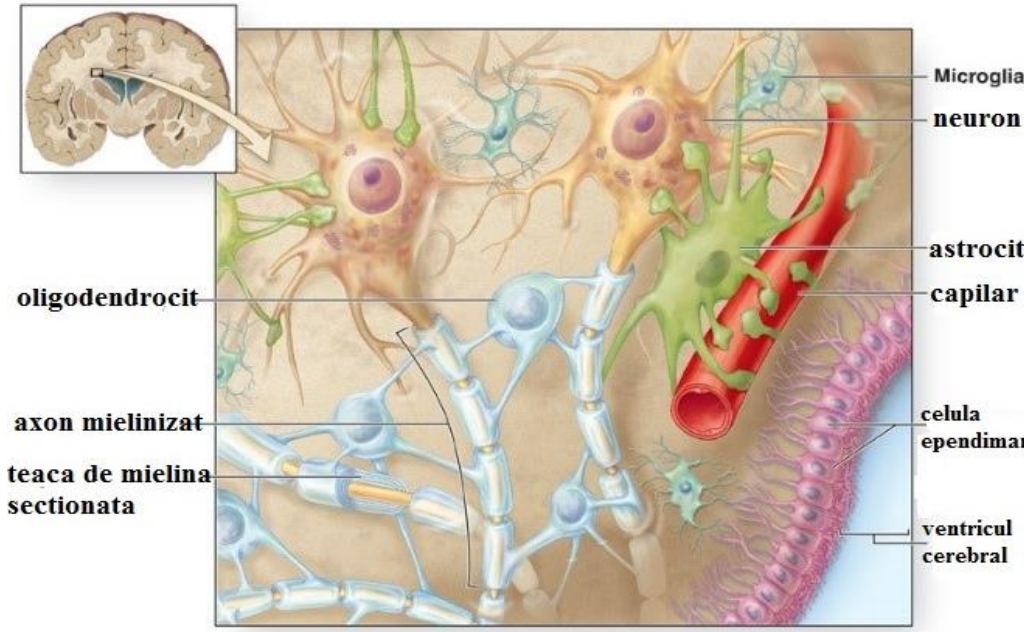



**Fig. 12.16 Celule gliale[33].**

***Celulele Schwann***, din sistemul nervos periferic ***formează teaca de mielina***. In SNP celulele Schwann mielinizează axonii (doar o celulă realizează o teacă de mielină între două internoduri Ranvier). Celula Schwann se rotește de până la 50 de ori în jurul unui axon pentru a produce mielina; se realizează o suprapunere concentrică a straturilor membranei[1,8].

***Astrocitele*** *(gr. astron- stea)* (fig. 12.17.) sunt celule cu aspect stelat cu numeroase prelungiri radiare. Intracitoplasmatic prezintă fascicule de filamente intermediare alcătuite din *proteina glială fibrilară acidă* care le consolidează structura. Ele pot fi ***protoplasmatice*** (cu numeroase prelungiri scurte și ramificate) situate în substanţa cenuşie şi ***fibroase*** (cu câteva prelungiri lungi și subțiri) în substanţa albă[4,22] (fig. 12.18).

***Astrocitele*** *sunt cele mai numeroase celule gliale (fig. 12.19). Au rol important în susținere dar și în controlul compoziției chimice a mediului perineuronal.* Astfel, ***ele au capacitatea de a influența durata de viață a neuronilor prin reglarea compoziției mediului extracelular, captarea neurotransmițătorilor locali prezenți în exces și prin***

***eliberarea unor molecule cu rol metabolic neuroactiv.*** Unele celule au procese citoplasmatice lungi şi foarte ramificate, situate între neuroni și ***se termină cu picioruşe perivasculare care acoperă capilarele***. Acestea au rol mecanic şi metabolic mediind schimbul de metaboliţi între neuroni şi sistemul vascular. Există dovezi care sugerează faptul că astrocitele transportă din sânge în neuroni substanțe bogate în energie și metabolizează ***glucoza în lactat care este transferat ulterior neuronilor[7,8,22].***

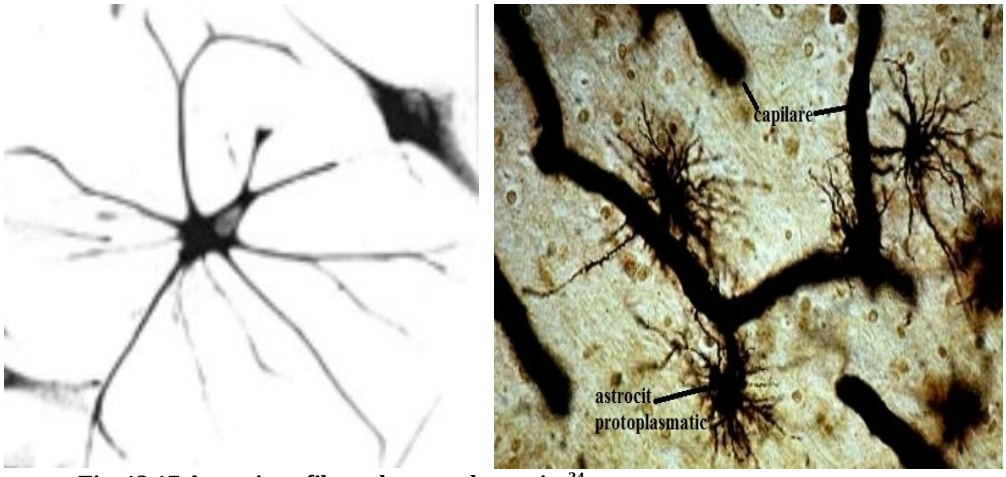



**Fig. 12.17 Astrocite a fibros, b protoplasmatice[34].**

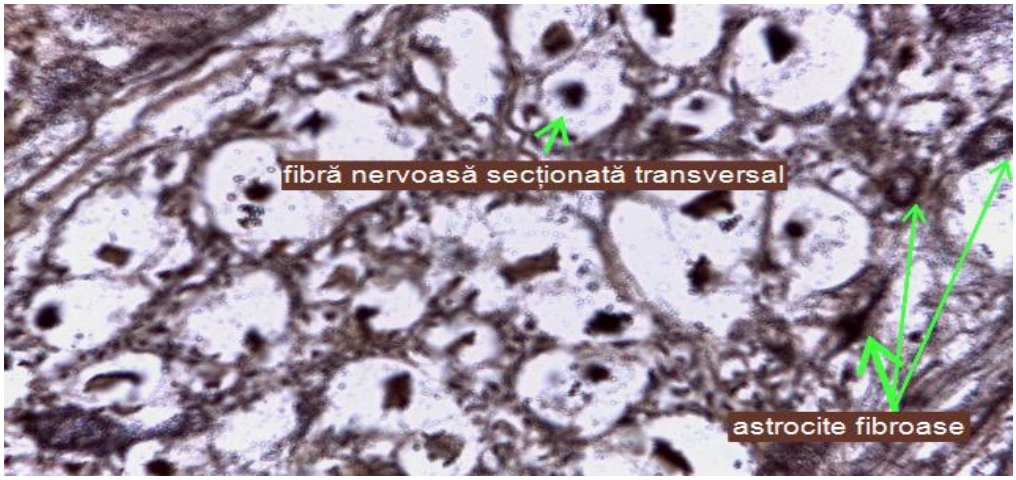



**Fig. 12.18 Substanța albă a măduvei spinării. Col Impregnare argentică x900**

***Prelungirile podocitare sunt prezente și la nivelul suprafeței externe a sistemului nervos central unde formează un strat continuu***. De asemenea, joacă un rol important în ***refacerea SNC*** după diverse boli, prin proliferarea și formarea unui țesut fibros[3,8]. Studii efectuate *in vitro* au evidențiat ca aceste celule prezintă receptori pentru aminoacizi (acid γ aminobutiric sau GABA) și peptide (ex. factor natriuretic

atrial, angiotensina II, endoteline, peptid intestinal vasoactiv, hormon eliberator de tireotropina). Datorită numărului mare de receptori astrocitele pot răspunde la numeroși stimuli[8,19].

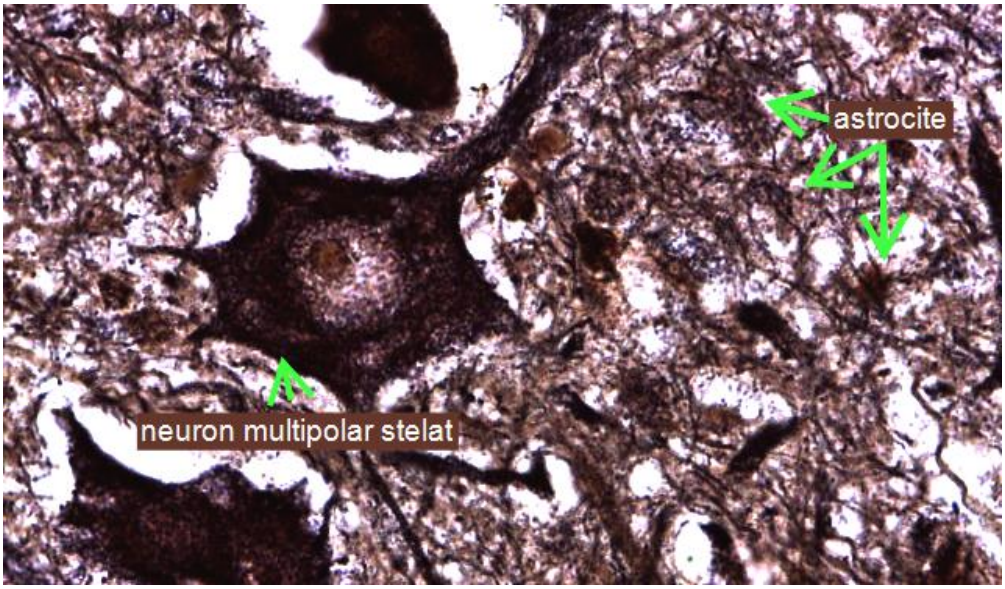



**Fig. 12. 19 Astrocite protoplasmatice.Măduvă rahidiană. Col Gomori x900**

*Între astrocite există joncțiuni de comunicare, formând o rețea prin care sunt transmise informații în toate direcțiile, la distanțe mari. Prin prezența acestor joncțiuni și eliberarea de citokine, astrocitele pot interacționa cu oligodendrocitele influențând rata de reînnoire a mielinei, atât în condiții normale cât și patologice[3,8,19].*

***Picioruşele perivasculare ale astrocitelor acoperă membrana bazală a capilarelor și formează o parte a barierei hemato-encefalice, care restricționează mișcarea celulelor din sânge în interstițiul SNC***. Procesele celulare se extind de asemenea la membrana bazală a pieimater, pentru a forma o barieră impermeabilă numită ***limitantă glială sau membrană limitantă glială, care acoperă creierul și măduva spinării. Aceasta constituie un suport pentru schimburile metabolice între neuroni și capilarele SNC[7,8].***

Se adaugă controlul chimic al mediului din jurul neuronilor prin curățarea spațiului intercelular, creșterea ionilor de potasiu și eliberarea neurotransmițătorilor (glutamatul), la menținerea situsurilor sinaptice active prin corectarea ionică a mediului pentru funcționarea acestora.

Dacă metaboliții chimici nu sunt repede eliberați din aceste locuri ei pot interfera cu funcționarea neuronilor. ***Astrocitele eliberează glutamatul și-l convertesc în glutamine, care este returnată neuronilor***. *Conțin o rezervă de glicogen, din care eliberează glucoza și în această* manieră contribuie la metabolismul energetic al SNC[3,7,8].

***Celulele ependimare*** formează un epiteliu simplu care ***căptuşeşte ventriculii cerebrali şi canalul ependimar al măduvei spinării. Celulele sunt cubice sau columnare (prismatice) şi nu sunt sprijinite pe membrana bazală***, deoarece baza acestora este foarte îngustă. Printre acestea se desprind prelungiri fine ramificate în stratul subiacent, care provin de la astrocite. Pe suprafaţa terminală ***prezintă cili*** care sunt ***implicaţi în propulsarea lichidului cerebrospinal din ventriculi***[6,19]. Din studii recente se desprinde faptul că unele celule ependimare ***pot fi celule stem în SNC la adulţi***[8] ***(fig. 12.20 ).***

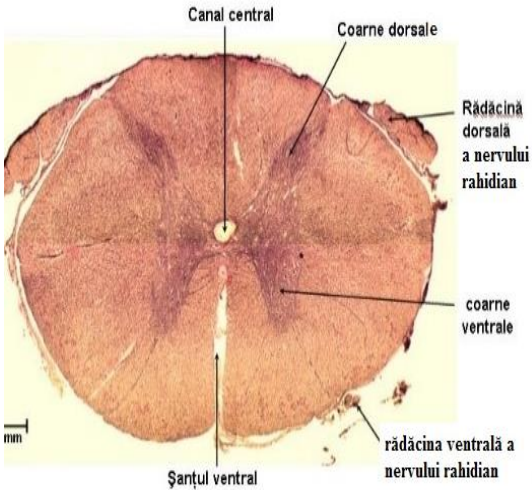



**Fig. 12.20a Măduva spinării** [35]

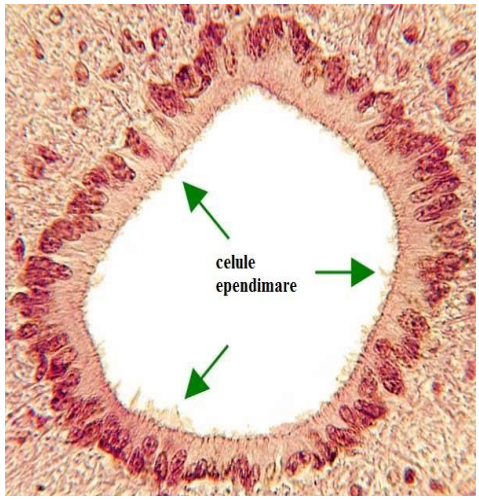



**Fig. 12.20b Canalul ependimar căptușit de celule ependimare**[36]

***Microglia*** (fig. 12.21) este o componentă a sistemului macrofagic monocitar şi are rol în ***apărarea imună (fagocitoza ţesutul distrus şi a antigenilor***). ***Sunt celule mici și alungite, au nucleu mic, procese citoplasmatice subţiri şi foarte ramificate***. Microgliile intervin în procesele inflamatorii și de reparare a leziunilor sistemului nervos central. Produc și eliberează proteaze neutre și radicali oxidativi. Activate, microgliile își retrag prelungirile și dobândesc caracteristici morfologice specifice macrofagelor, fiind implicate în fagocitoza resturilor celulare apărute în urma leziunilor sistemului nervos central și în prezentarea antigenilor. Secretă numeroase citokine imunoreglatoare[1,6,19].

**Aspecte funcționale ale sistemului nervos central (SNC)**

Funcționarea organismului depinde de funcțiile organelor, coordonate și controlate de sistemul nervos. Acesta coordonează activitatea tuturor organelor dar și relațiile organismului, ca întreg, cu mediul extern. Astfel, organismul se comportă ca o unitate funcțională. ***Proprietatea sistemului nervos de a realiza această coordonare este denumită funcție integrativă. Scoarța cerebrală realizează integrarea tuturor etajelor sistemului nervos, care subordonează funcțiile celorlalte organe***[1,3].

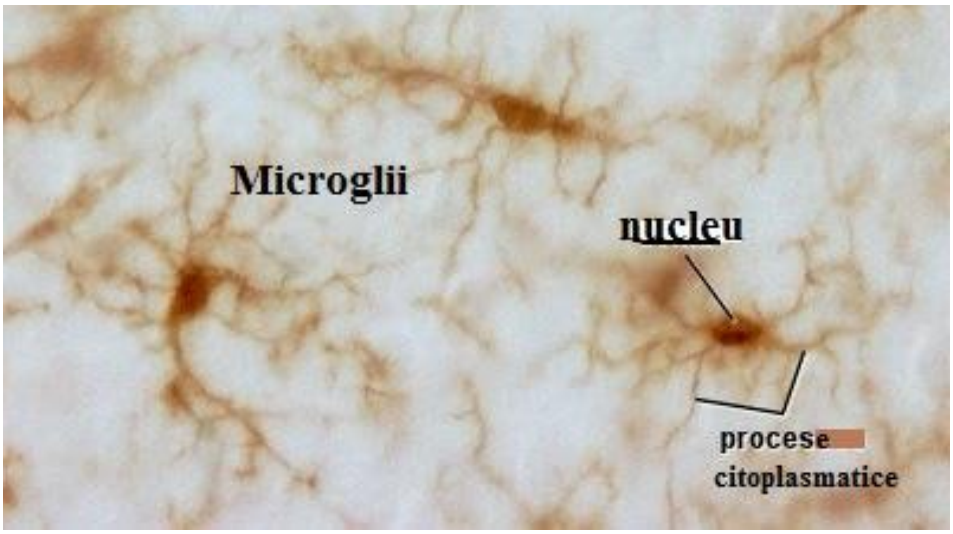



**Fig. 12.21 Microglia[37].**

Se deosebesc: sistemul nervos central, periferic și vegetativ. Sistemul nervos vegetative (autonom) coordonează activitatea organelor interne: bătăile inimii, presiunea sanguină distribuția sângelui, frecvența mișcărilor respiratorii, secretia glandelor etc. ***Cele două componente ale sistemului nervos vegetativ sunt simpaticul și parasimpaticul care exercită asupra fiecărui organ acțiuni antagoniste: unul stimulează, celălalt inhibă[4,5]***.

## 12.4 Sistemul nervos central

Sistemul nervos central este constituit din ***emisfere cerebrale (cortex cerebral), cerebel şi măduva spinării.***

Emisferele cerebrale prezintă cortexul la suprafaţă cu numeroase circumvoluţiuni şi substanţă albă în interior. Substanţa albă este formată din fibre mielinice, care conduc informaţia în diferite zone ale cortexului. Neuronii din anumite regiuni corticale primesc impulsuri nervoase aferente (senzoriale)[3,6]. Există și neuroni din alte regiuni care generează impulsuri motorii eferente și controlează mișcările voluntare. Celulele cortexului cerebral au rolul de a realiza integrarea informațiilor senzoriale și de a iniția răspunsurile motorii voluntare.

La nivelul scoarței se realizează, integrarea superioară, adaptarea organismului la schimbările mediului extern, înregistrate cu finețe și precizie, dar și legătura dintre diferite părti ale organismului.

*Formațiunile de la baza encefalului sunt reprezentate de diencefal și corpii striați[11,14]*. Diencefalul este alcătuit din: talamus și hipotalamus. *Talamusul este considerat stație releu pentru toate fibrele senzitive care merg spre scoarța cerebrală (leziunile talamusului producând grave tulburari de sensibilitate). Hipotalamusul este*

*coordonatorul sistemului vegetativ și endocrin. Corpii striați, formați dintr-un număr de nuclei de substanță cenușie, au un rol important în realizarea mișcărilor automate și a tonusului muscular, fiind numit și sistem extrapiramidal*[1,8,14].

### 12.4.1 Trunchiul cerebral

Este prima porțiune din cutia craniană, în prelungirea măduvei spinării. Este alcătuit (de sus în jos) din ***pedunculii cerebrali, protuberanța inelară și bulbul rahidian, care face legătura cu măduva spinării.*** Ținând seama de importanța centrilor nervoși (ai respirației, deglutiției și circulatori) a căilor și a conexiunilor de la nivelul trunchiului cerebral, leziunile acestora produc manifestări complexe, grave și adesea mortale. De la acest nivel ***pornesc cele 12 perechi de nervi cranieni cu funcții motorii și senzitive.*** In afara nucleilor nervilor cranieni și ai centrilor reflexelor vegetative, în trunchiul cerebral se găsesc și nuclei nespecifici, care alcătuiesc formațiunea reticulară, cu rol în transmiterea spre scoarța cerebrală a diferitelor stimulări extero- și interoreceptive, contribuind la edificarea stării de veghe[11,14].

***Histologic neuronii cortexului cerebral sunt divizați în cinci tipuri morfologice diferite şi aranjaţi pe mai multe straturi (fig. 12.22). La mamifere cortexul cerebral este format din 6 straturi***:

***1. Stratul molecular*** este format ***predominant din celule neurogliale***, stratul neuronilor ***orizontali Cajal, mici, fusiformi***, orientați paralel cu suprafaţa. Axonii acestora realizează sinapse cu neuronii piramidali. Contribuie și la structurarea fibrelor orizontale[9,13].

**2. Stratul granular extern** conține mai ales diferite celule gliale și ***neuroni piramidali mici.*** Aceste celule cresc în dimensiune progresiv în straturile succesive profunde. Dendritele apicale sunt direcționate către cortex iar axonii spre bază, putând face sinapsă în straturile profunde ale cortexului. De la apex ramificaţiile groase dendritice trec spre suprafaţă iar cele desprinse de la bază se ramifică lateral[3,4,5].

***3. Stratul piramidal extern*** este format din ***neuroni piramidali de mărime moderată.***

***4. Stratul granular intern*** este subțire format ***din neuroni stelaţi denşi*** și diferite celule nevrogliale, care formează numeroase conexiuni complexe cu celulele piramidale[4,5];

***5.Stratul piramidal intern*** este format din ***neuroni mari piramidali Betz***, un ***număr mic de neuroni stelaţi şi Martinoti***. Axonii neuronilor stelați și Martinoti sunt orientați către suprafaţă şi se bifurcă orizontal în stratul superficial. Neuronii piramidali au nucleu mare, cu nucleol proieminent (fig. 12.23). În citoplasmă se observă numeroase neurofibrile cu dendrite îndreptate spre scoarța cerebrală. Axonii desprinși de la bază intră în substanța albă. Aria intercelulară este ocupată de celule neurogliale, astrocite mici și vase sanguine. Stratul piramidal intern conține și celule neurogliale care formează numeroase conexiuni complexe. Se găsesc mai ales în aria motorie a cortexului cerebral[14,15].

***6. Stratul neuronilor polimorfi. Neuronii au pericarionul cu o morfologie diferită, fiind piramidali mici, Martinoti, stelaţi şi fusiformi***. La aceştia se adaugă celulele neurogliale, astrocite protoplasmatice, oligodendrocite şi microglia. Este adiacent substanței albe. Benzi de axoni intră și ies din substanța albă[4,6].

Axonii sunt așezați orizontal sau radiar, asociați cu neuronii din diferite straturi care dau cortexului un aspect lamelar. Fibrele aferente realizează sinapse în cortex cu dendritele neuronilor eferenţi, ai căror pericarioni se află în straturile profunde ale cortexului. Fibrele eferente sunt formate din axonii neuronilor piramidali[4,5].

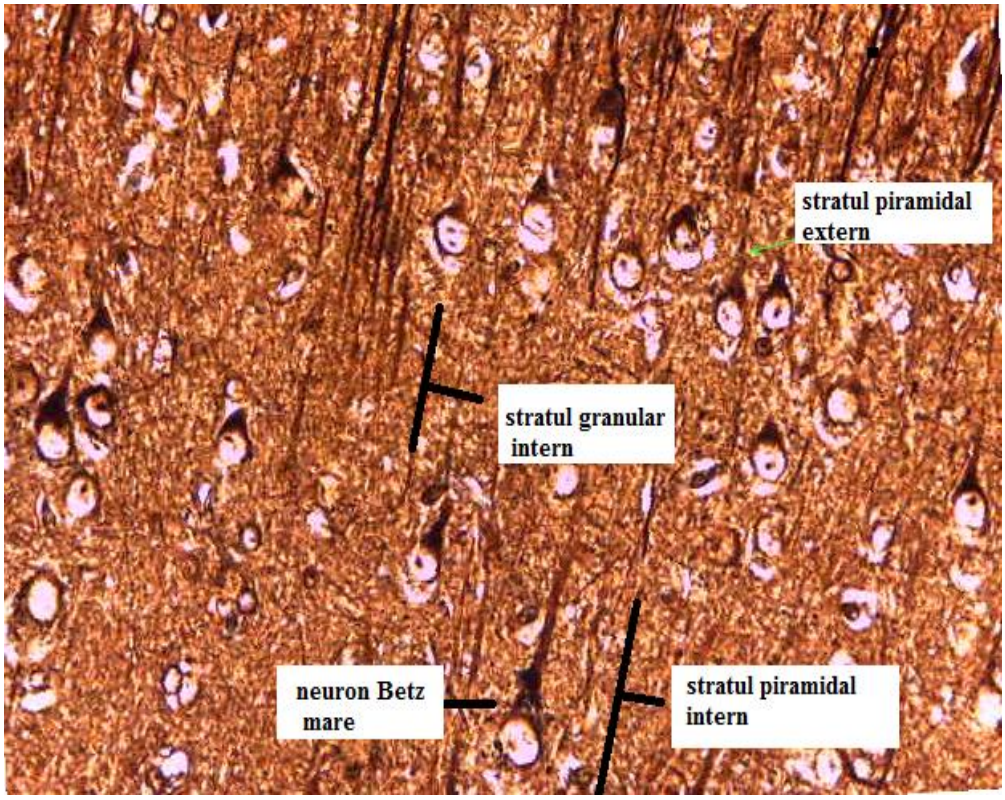



**Fig. 12. 22 Scoarța cerebrală. Col. Impregnare argentică x400**

### 12.4.2 Cerebelul

Cerebelul (fig. 12.24) ***coordonează activitatea musculară, menţine echilibrul şi poziţia corpului. Este constituit din cortex cerebelos (substanţă cenuşie) la suprafaţă, iar zona centrală conţine substanţă albă.*** Fibrele aferente şi eferente trec de la scoarţa cerebrală la pedunculii cerebelari superiori, mijlocii şi inferiori, legând măduva rahidiană, puntea şi cerebelul[10,11].

***Cortexul cerebelar prezintă falduri convolute pliate numite folii cerebeloase, separate prin șanțuri***. Foliile cerebeloase sunt ***acoperite de țesutul subțire al pieimater***

care însoțește fiecare formațiune la suprafață, dar și profund în șanțuri. Detașarea pieimater se produce în timpul prelucrării histologice a SN[1,2,5].

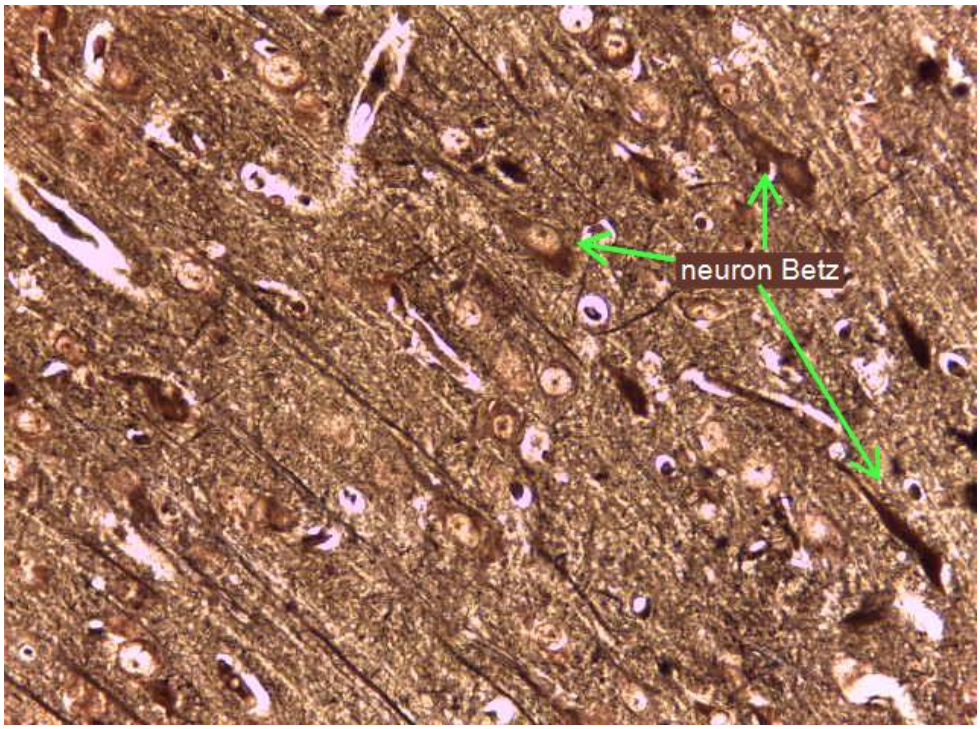



**Fig. 12.23 Neuroni Betz din stratul piramidal intern. Col Impregnare argentică x400**

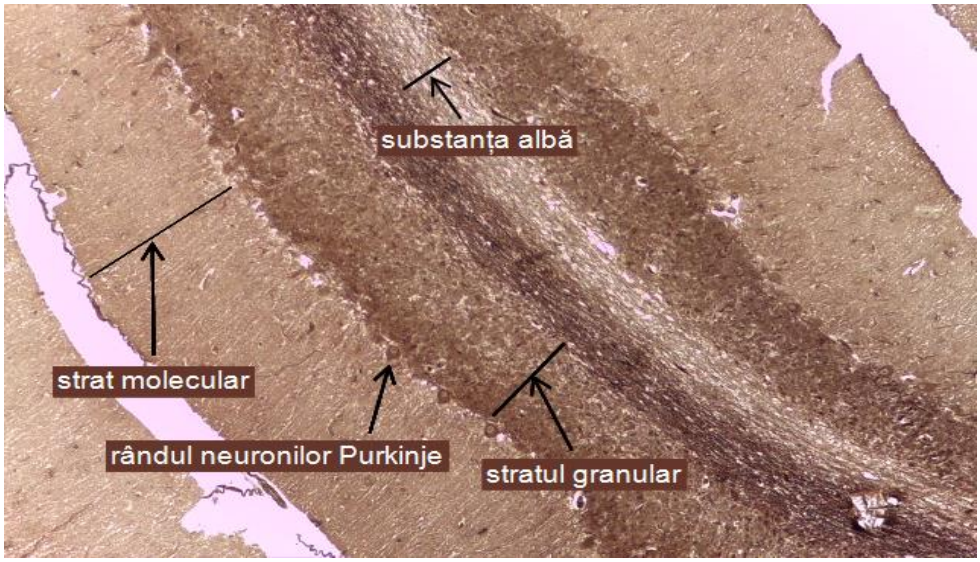



**Fig. 12.24 Folie cerebeloasă. Cerebel de capră. Col Gomori x100**

***Histologic, cortexul cerebelar*** este format din trei straturi: molecular, rândul neuronilor Purkinje şi stratul granular.

**1. Stratul molecular extern** conţine relativ puţini ***neuroni stelaţi mici*** şi o reţea bogată de fibre amielinice. Mai conține și ***celule Sosket*** împrăștiate ale căror axoni nemielinizați se aranjează orizontal. ***Terminațiile acestor celule se arborizează profund în jurul celulei Purkinje[6,10].***

**2.** ***Neuronii Purkinje*** au pericarionul mare, de aspect ***piriform***. Axonul se desprinde de la baza pericarionului, este relativ fin, extins în jos, în stratul granular. *Dendritele foarte ramificate se arborizează în stratul molecular exter*n[4,5].

***3. Neuronii din stratul granular*** sunt numeroşi, mici, cu ***axoni nemielinizaţi care ajung în stratul molecular, unde se bifurcă şi ramificaţiile se aranjează paralel cu suprafaţa pentru a realiza sinapse cu dendritele neuronilor Purkinje*** (fig. 12.25).

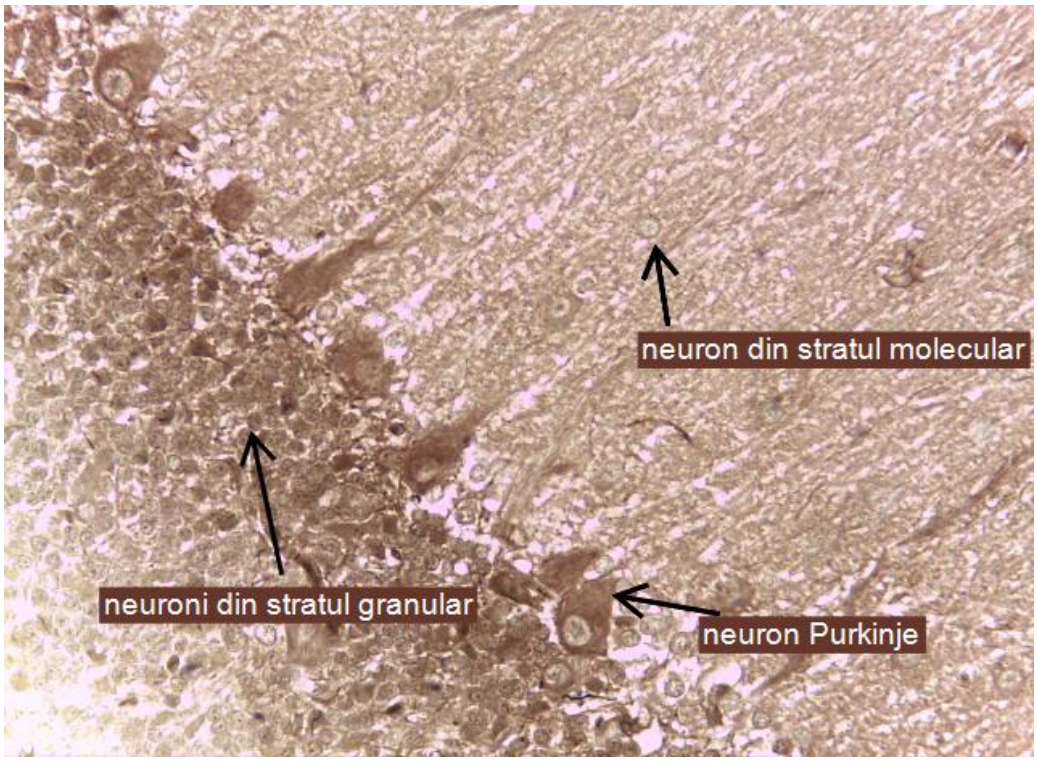



**Fig. 12.25 Cerebel de capră. Col Gomori x200.**

În stratul granular sunt ***celule mici cu nucleii negri*** și o cantitate redusă de citoplasmă. Tot aici sunt ***celule Golgi II, mai mari, cu nuclei*** veziculoși tipici și mai multă citoplasmă. Printre neuronii din stratul granular sunt spații mici, colorate deschis, care conțin doar complexe sinaptice. Astrocitele au un corp mic, un nucleu oval și nucleol colorat în negru. Astrocitele se pot observa perivascular în jurul capilarelor[9,12].

*Fibrele aferente provenite de la scoarţa cerebrală intră în cerebel, ajung în substanţa albă, realizând sinapse complexe cu neuronii stratului granular, cu neuronii Purkinje* şi cu cei ai stratului molecular din cortexul cerebelos. Neuronii din stratul molecular formează de asemenea sinapse cu neuronii acestui strat. Doar fibrele eferente, care sunt axonii neuronilor Purkinje trec prin stratul granular în substanţa albă, unde fac sinapsă cu nucleii centrali ai creierului[3,4,5].

***Substanţa neagră*** este o masă mare de substanţă cenuşie situată în centrul creierului. Se recunoaşte după pigmentul negru, de unde derivă şi denumirea. Neuronii acestei zone realizează numeroase conexiuni cu cortexul cerebral, măduva rahidiană, corpul striat şi formaţiunea reticulară. Se pare că joacă un rol important în controlul final a funcţiei motorii.

Neuronii substanţei negre sunt ***multipolari şi la adulţi citoplasma conţine numeroase granule pigmentare de neuromelanină.*** Neuronii pigmentaţi ai substanţei negre conţin dopamină, care acţionează ca neurotransmiţător cauzând în special efecte inhibitorii asupra neuronilor din corpul striat [9, 19].

DOPA (dihidroxifenilalanina) este un precursor al dopaminei, melaninei, şi neuromelaninei din neuronii substanţei negre. *Neuromelanina poate reprezenta un produs rezidual, rezultat în metabolismul normal al neuronilor, având în vedere creşterea considerabilă a acesteia pe măsura înaintării în vârstă* şi prezenţa ei în cantitate foarte mică la naştere. *Boala Parkinson la om, caracterizată prin tremurături, rigiditate musculară, este asociată cu degenerarea neuronilor din substanţa neagră şi este marcată de reducerea sintezei dopaminei*. Simptomele pot fi ameliorate prin L-DOPA, un precursor al dopaminei, care traversează bariera hemato-encefalică[14,19].

***Diencefalul este format din talamus şi hipotalamus***.

***Talamusu****l* este o masă mare, formată din substanţă cenuşie în zona centrală a creierului. Funcţional este divizat într-un număr mare de ***nuclei motori şi reticulari***. Nucleii senzoriali specifici conţin pericarioni, ai căror axoni sunt proiectaţi spre cortexul cerebral. *Talamusul constituie un sistem complex de transmisie şi centru integrator pentru informaţiile primite în SNC. Hipotalamusul este un centru de integrare. Are un rol important în reglarea temperaturii, apei, somnului, apetitului, metabolismului; monitorizează hormonii, presiunea sângelui şi stările emoţionale. La baza hipotalamusului, legat de aceasta se situează hipofiza sau glanda pituitară[2,8,19]. Activitatea hipofizei este controlată de hipotalamus prin hormoni cu rol de stimulare* sau de inhibiţie a secreţiei acesteia.

### 12.4.3 Măduva spinării

*A*re o structură similară de la un capăt la altul, pe întreaga lungime. În secţiune transversală, măduva spinării are aspectul unei coloane, care prezintă central ***substanţa cenuşie***, de ***forma unui fluture sau a literei H, structurată în coarne dorsale, ventrale şi intermediare*** (fig.12.21; 12.26). ***Coarnele dorsale*** sunt mult mai subţiri, proeminente şi ***conţin pericarionii neuronilor senzoriali secundari***, mici. Aceştia transmit

informaţiile senzoriale (temperatură, durere) preluate de la neuronii aferenţi primari ai ganglionilor rahidieni la creier. ***Coarnele ventrale*** sunt mult mai proeminente şi conţin ***pericarionii neuronilor motori, mari*** (fig. 12.27). ***Coarnele laterale sunt mici, conţin pericarionii neuronilor preganglionari (vegetativi***). Neuronii eferenţi simpatici sunt prezenţi în regiunea lombară superioară şi toracică[2,5].

In afară de pericarionii diverselor tipuri de neuroni, în structura substanței cenușii din măduva spinării mai intră: țesut nevroglic format din ***astrocite, oligodendrocite, microglii; fibre nervoase amielinice, fibre nervoase mielinice, lipsite de teaca Schwann, (mielina fiind generată de oligodendroglii) și capilare sanguine***[1,6]

În zona centrală a substanţei cenuşii se află *canalul epididimar*, căptuşit de celule ependimare (fig. 12.21b).

***Substanţa albă a măduvei spinării conţine fibre senzoriale, ale tractusului ascendent şi ale tractusului descendent motor***. Volumul substanţei albe scade de la regiunea cervicală la cea sacro-coccigiană. La exterior măduva spinării este străbătută de şanţuri: median ventral, profund, dorsal, dorso-laterale drept şi stâng şi ventro-laterale drept și stâng[1,2,9].

Aria triunghiulară a substanţei albe, dintre coarnele ascendente, are fibre transportatoare pentru simţul vibraţiei, proprioceptori şi simţul discriminator. Axonii fac sinapsă cu neuronii de ordinul II, senzoriali, în nucleul cuneat şi gracilis. În regiunea dorso-cervicală fiecare coloană dorsală este divizată în două fascicule. Fasciculul medial, *gracilis* transportă fibrele de la membrele posterioare iar fasciculul *cuneat*, lateral transportă fibrele de la membrele anterioare[1,2,4].

Substanţa albă ventrolaterală este formată din *tractusuri* ascendente şi decendente; spinotalamic lateral (pentru temperatură, durere), spinotalamic ventral (presiune uşoară) spinocerebral şi tractusul corticospinal (motor).

***Asemănător creierului, măduva rahidiană este acoperită de meninge. Dura mater este conectată la periostul canalului vertebral prin ligament denticulat.***

***Bariera hemato-encefalică*** reprezintă o structură funcțională ***care împiedică pătrunderea anumitor substanțe din sânge în țesutul nervos.*** Sistemul nervos central ***nu conţine vase limfatice***, iar lichidul interstiţial este drenat spre exteriorul creierului, în spaţiul subarahnoidian, constituind 20% din volum.

***Capilarele SNC sunt formate din celule endoteliale, care prezintă joncţiuni intercelulare strânse (zonula ocludens), cu o permeabilitate redusă***. Membrana bazală este complet acoperită de prelungirile astrocitelor[7,8,19](fig.12.28).

Studii recente arată că aceste capilare ale SNC sunt impermeabile pentru anumiţi constituienţi ai plasmei, în general, pentru moleculele mari, formând *bariera hemato-encefalică*. ***Endoteliul vascular joacă un rol important, deoarece joncţiunile existente sunt impermeabile, iar celulele endoteliale exocitează puţin dar nu pinocitează.*** Membrana celulelor endoteliale de pe suprafaţa luminală ***conţine diverse enzime care distrug metaboliţii neurotoxici şi substanţele hormonale neuroactive***. Un rol important au picioruşele perivasculare ale astrocitelor. Acestea furnizează constant neuronilor substanţe nutritive implicate în metabolism, îi protejează de toxinele exogene, endogene, agenţi infecţioşi, hormoni neurotrasmiţători[8,16,19].

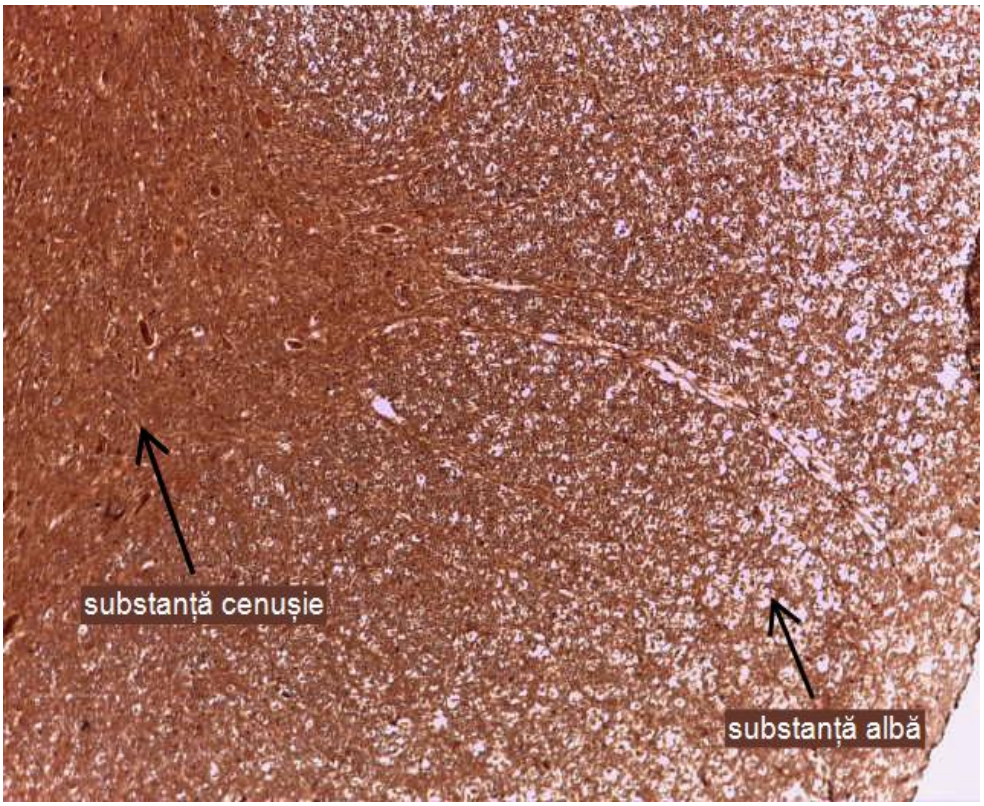



**Fig. 12.26 Corn ventral al măduvei spinării. Substanța albă și cenușie. Col Impregnare argentică x40.**

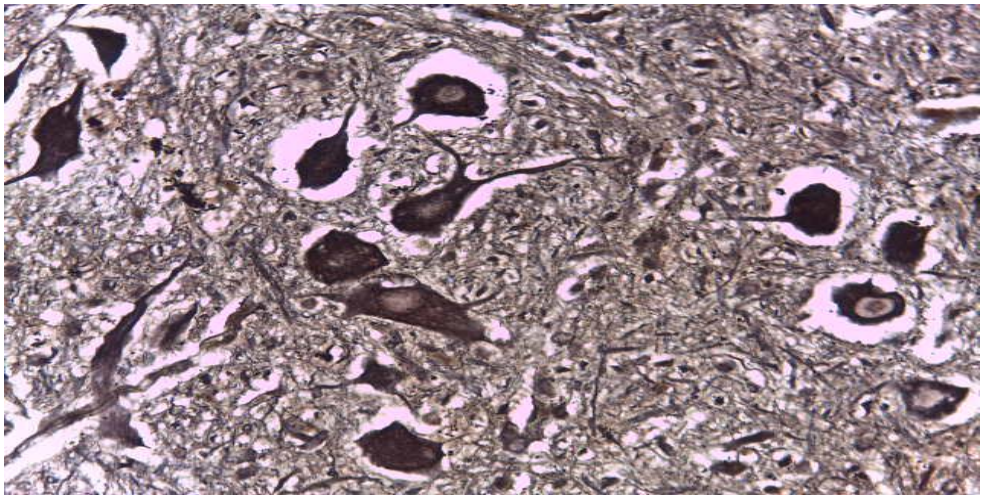


**Fig. 12.27a Neuroni multipolari stelați în coarnele ventrale ale măduvei rahidiene. Col. Impregnare argentica x400**

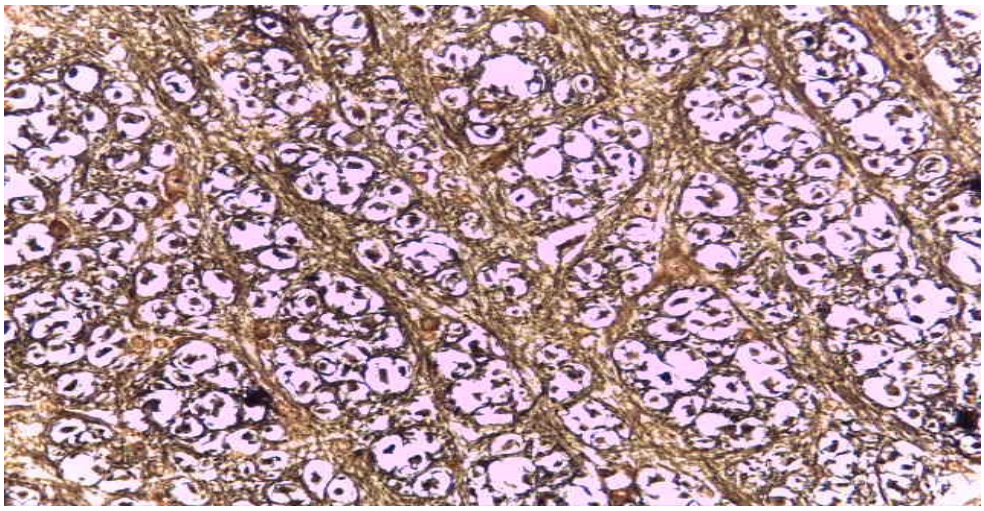


**Fig. 12.27b. Substanța albă. Măduvă rahidiană de capră. Col. Impregnare argentica x200**

## 12.5 Sistemul nervos periferic

Componentele pricipale ale sistemului nervos periferic sunt: ***nervii, ganglionii nervoși și terminațiile nervoase.*** Nervii sunt constituiți din fibre nervoase asociate în fascicule, înconjurate de teci conjunctive.

### 12.5.1 Fibrele nervoase

În sistemul nervos periferic toţi axonii sunt înconjuraţi de celule foarte specializate numite celule Schwann, de origine ectodermică, care au rol structural şi metabolic. Fibrele nervoase grupate formează tracturile nervoase de la nivelul creierului, măduvei rahidiene și nervilor periferici. În funcție de localizare și diametrul axonului tecile fibrelor sunt diferite.

În sistemul nervos periferic, ***fibrele nervoase subţiri sunt acoperite de citoplasma celulelor Schwann şi sunt amielinice***. ***Fibrele cu diametru mare sunt acoperite de un număr variabil de straturi concentrice ale plasmalemei şi citoplasmei celulei Schwann, formând teaca de mielină, fibrele fiind mielinice***[1,2,4] (fig. 12.29). Mielina, de culoare albă, este un complex lipoproteic în care concentrația lipidelor este mai mare decât în membranele obișnuite. Fiecare celulă Schwann acoperă numai un segment al axonului. Între celulele Schwann există intervale scurte care nu sunt acoperite de mielină și sunt numite ***noduri Ranvier***. Fiecare nod este acoperit parțial de prelungirile digitiforme ale celulelor Schwann. ***Conducerea influxului nervos se face de la un nod la altul*** sau conducere saltatorie (zonă numită și internod). Lungimea internodurilor este legată de diametrul axonului şi poate fi de 1,5 mm la fibrele lungi[6,7]. În sistemul nervos central mielinizarea este similară cu cea din SN periferic exceptând tecile de mielină, care sunt sintetizate de celule numite oligodendrocite. Spre deosebire de celula Schwann prelungirile unui

singur oligodendrocit pot înconjura segmentele mai multor axoni (aproximativ 50 de axoni). Rata de conducere a influxului nervos este proporţională cu diametrul axonului[5,14].

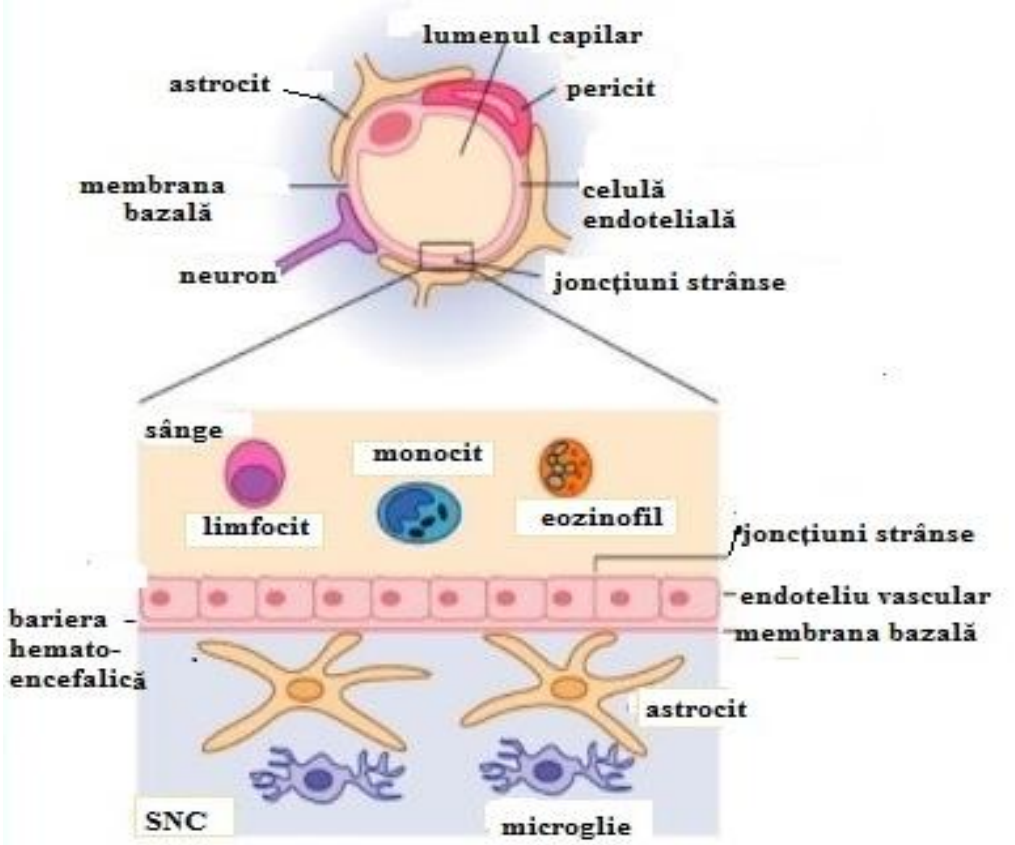



**Fig. 12.28 Bariera hemato-encefalică[38].**

**Fibrele nemielinizate**

Există axoni lipsiți de teaca de mielină atât în sitemul nervos central cât și în cel periferic. ***În sistemul nervos periferic acești axoni sunt situați în incluziuni simple formate de celulele Schwann. Astfel fiecare celulă Schwann poate acoperi mai mulți axoni nemielinizați. Aceste fibre nemielinizate nu prezintă noduri Ranvier, deoarece între celulele Schwann nu există spații, teaca formată fiind continua***[8,9,19].

***Sistemul nervos central*** conține foarte mulți axoni nemielinizați ***(nu au nici o teacă). La nivelul sistemului nervos central și măduvei spinării axonii nemielinizați au un traiect liber, alături de alte prelungiri gliale***[15,17].

*Nervii periferici* sunt structuri anatomice care pot conţine combinaţii de fibre nervoase aferente şi eferente ale sistemului nervos periferic. Cu exceptia nervilor subțiri, formați din fibre nemielinizate, toți nervii au culoare albă omogenă, și aspect lucios, datorită prezenței mielinei și fibrelor de colagen [19,22].

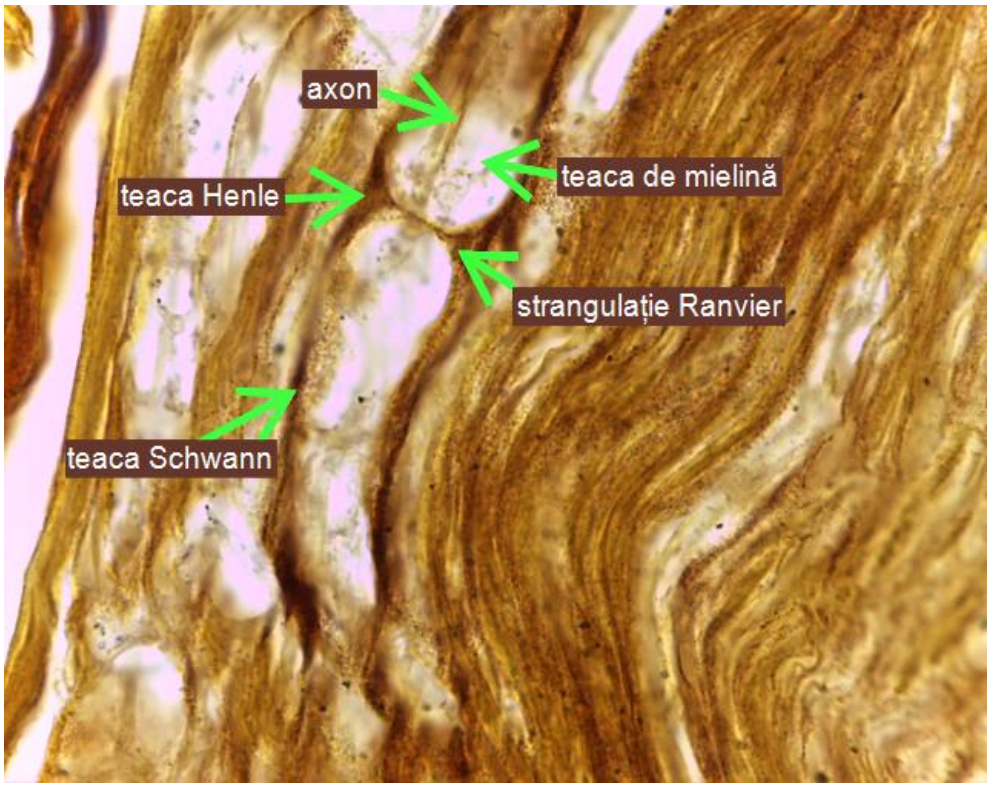



**Fig. 12.29 Fibre nervoase. Ștrangulația Ranvier. Col Impregnare argentică x900**

***Fiecare nerv periferic este compus din mai multe fascicule de fibre nervoase*** (fig. 12.30***). O fibră nervoasă este formată din axon sau dendrită acoperită de celula Schwann, apoi aceasta la rândul ei de un ţesut delicat conjunctiv, cu fibre de reticulină, numit endoneurium sau endonerv***. ***Fibrele de reticulină sunt sintetizate de celulele Schwann***. Fiecare fascicul este acoperit de un strat mai condensat de ţesut conjunctiv, apoi de celule epiteliale aplatizate, numit ***perineurium sau perinerv*** *(fig. 12.31)*. Celulele din fiecare strat al perinervului sunt unite între ele la nivelul zonelor laterale prin jonctiuni închise, *ocludens*, având rol de ***barieră protectoare*** care blochează pasajul macromoleculelor[4,5].

Mai multe fascicule sunt acoperite de o teacă conjunctivă cilindrică dură numită ***epinerium sau epinerv***. Nervii sunt bogat vascularizaţi; vase de calibru mai mare se găsesc în epi- şi pe perineurium, iar în endoneurium se află o reţea bogată de capilare[2,5].

Nervii sunt căi de comunicare între creier și măduva rahidiană, organele de simț și structuri efectoare. In structura lor intră fibre aferente și eferente. Fibrele aferente transmit informații de la nivelul organismului sau al mediului înconjurător către sistemul nervos central[4,6]. Fibrele nervoase eferente transmit impulsuri de la nivelul sistemului nervos central catre organele efectoare comandate de centrii cerebrali.

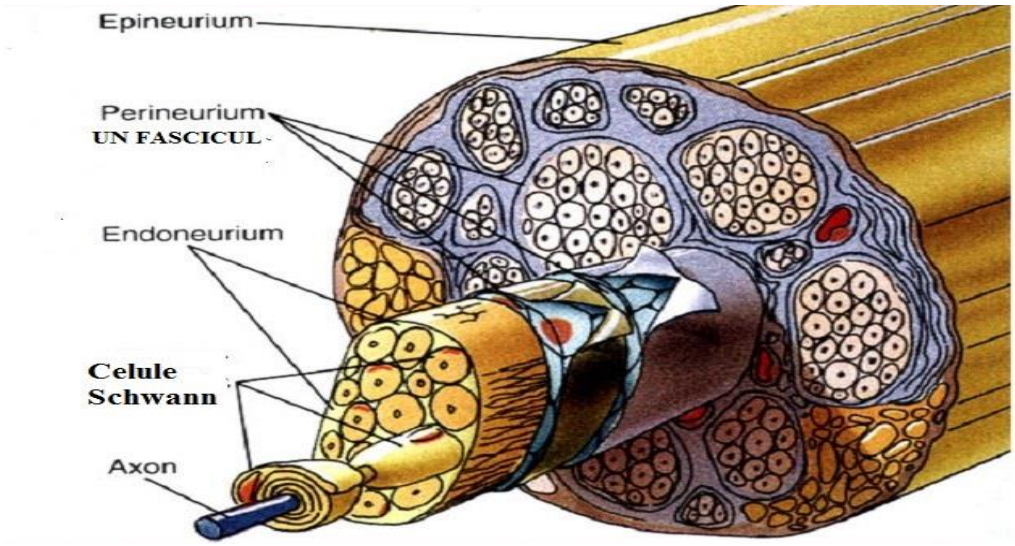



**Fig 12.30 Structura unui nerv[39].**

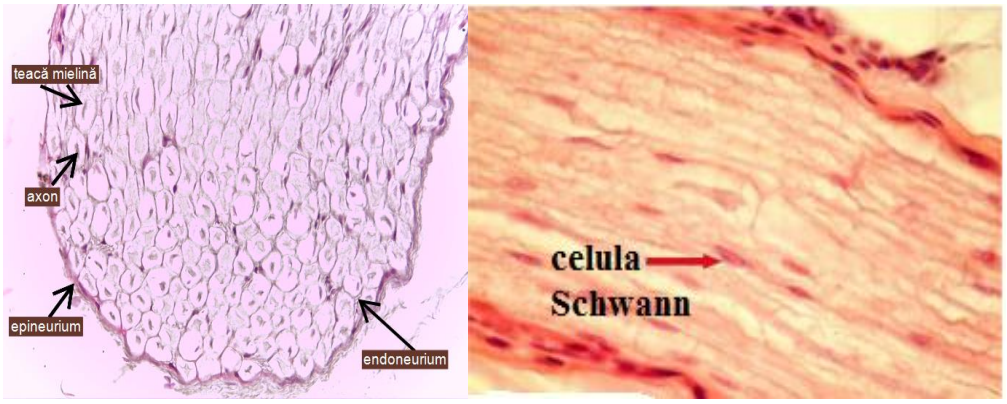



**Fig. 12.31 Nerv periferic. Secțiune transversală (a) și longitudinală (b). A.Col. HEAX200; B. Col HE x400**

***In funcție de tipul fibrelor nervoase nervii pot fi***:

-***senzitivi***, conțin numai fibre senzitive;

-***motori*** conțin fibre care conduc impulsuri către organe sau structuri efectoare și

-***nervi micști*** care conțin ambele tipuri de fibre. În structura acestora intră atât fibre mielinice (fig.12.32) cât și amielinice[1,2].

### 12.5.2 Ganglionii nervoși

Sunt ***structuri sferice, elipsoidale care conțin pericarioni și celule gliale, înconjurate de țesut conjunctiv cu rol de susținere.*** Rolul lor este de a primi și

transmite impulsuri nervoase. ***Se interpun între un nerv aferent și unul eferent***. In funcție de direcția impulsurilor nervoase ganglionii pot fi de tip ***senzitiv sau autonom***[2,4]**.**

***Ganglionii senzitivi primesc impulsuri aferente care sunt transmise la nivelul sistemului nervos central***. In funcție de traiectul nervilor pe care sunt prezenți ganglionii senzitivi pot fi:

-***cranieni,*** fiind prezenți pe traiectul nervilor cranieni și

-***spinali sau rahidieni***, situați la nivelul rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali[9,10].

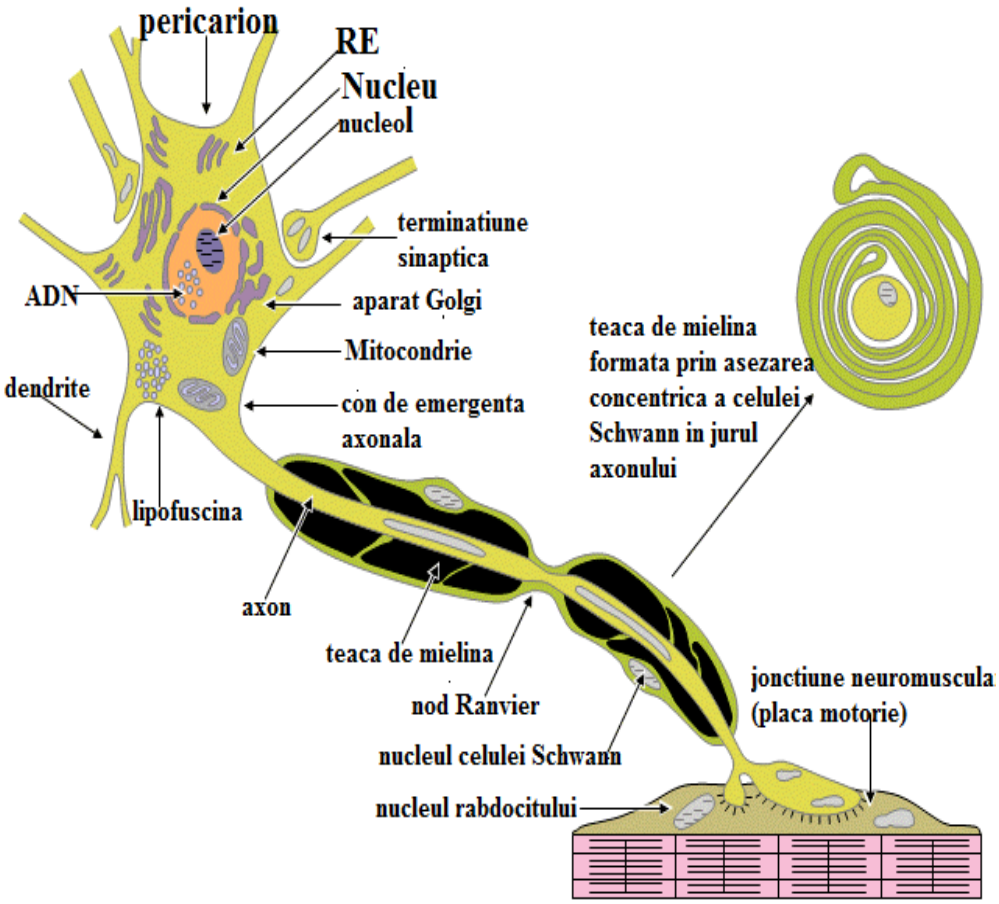



**Fig. 12.32 Placa motorie**[40]**.**

***Ganglionii spinali*** sau *rahidieni* ***sunt localizați paralel cu coloana vertebrală lângă joncțiunea dintre rădăcina dorsală și ventrală a nervilor spinali*** (fig. 12.33). Celulele satelite asigură suport structural pentru corpii neuronilor, izolarea acestora și reglarea schimburilor diferitelor substanțe metabolice între neuroni și lichidul interstițial[17,19].

***Neuronii sunt dispuși în grupuri mai mari sau mai mici, la periferia ganglionului, în timp ce fibrele nervoase mielinice sunt dispuse în zona centrală***. Au fost descrise trei tipuri de neuroni în ganglionul spinal: ***somatosenzitivi,*** cu pericarion mare, sferic, clar; ***viscerosenzitivi***, cu pericarion sferic, mic, cromatic și ***visceroefectori***, multipolari, hipercromatici, osmofili (observati mai ales la feline)[1,6].

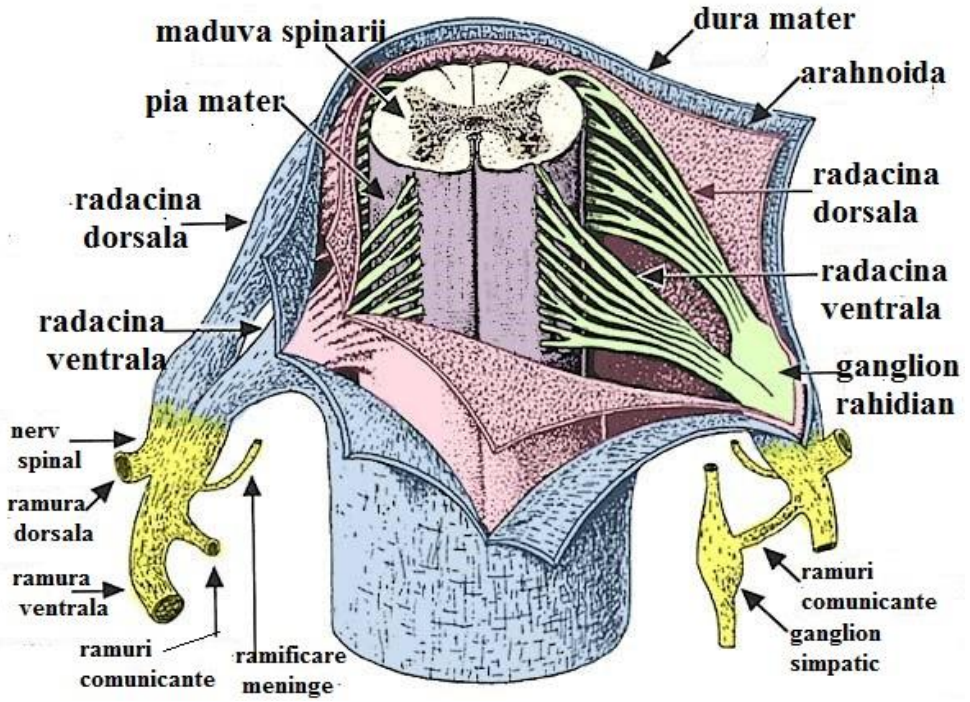



**Fig. 12.33 Măduva spinării, ganglionii rahidieni și nervii spinali[41].**

***Fiecare pericarion*** conține corpi Nissl de dimensiuni mici, ***este înconjurat de celule aplatizate satelite numite amficite sau celule satelit*** cu rol metabolic şi structural şi au origine embriologică similară cu celulele Schwann (derivate din crestele neurale). ***Întreg ganglionul este acoperit de o capsulă formată din ţesut conjunctiv condensat, care se continuă cu peri- şi endoneuriumul***[1,8] (fig. 12.34; 12.35).

Neuronii din acești ganglioni transmit informații de la terminațiile nervoase ale neuronilor ganglionari către substanța cenușie a măduvei rahidiene prin intermediul unor sinapse realizate cu neuroni[4,6] .

***Ganglionii parasimpatici***. Pericarionii neuronilor efectori terminali ai SN parasimpatic sunt localizaţi obişnuit în apropierea organelor efectoare. Formează ganglioni de mărime moderată. ***Neuronii sunt înconjuraţi de amficite mici şi prezintă fibre nervoase aferente şi eferente[1,4]. Celulele ganglionilor sunt neuroni multipolari cu corpi Nissl reduși, de regulă cu nuclei situaţi excentric. Sunt separaţi prin numeroşi axoni şi dendrite, care străbat de la un capăt la altul ganglionul*** (fig. 12.36; 12.37).

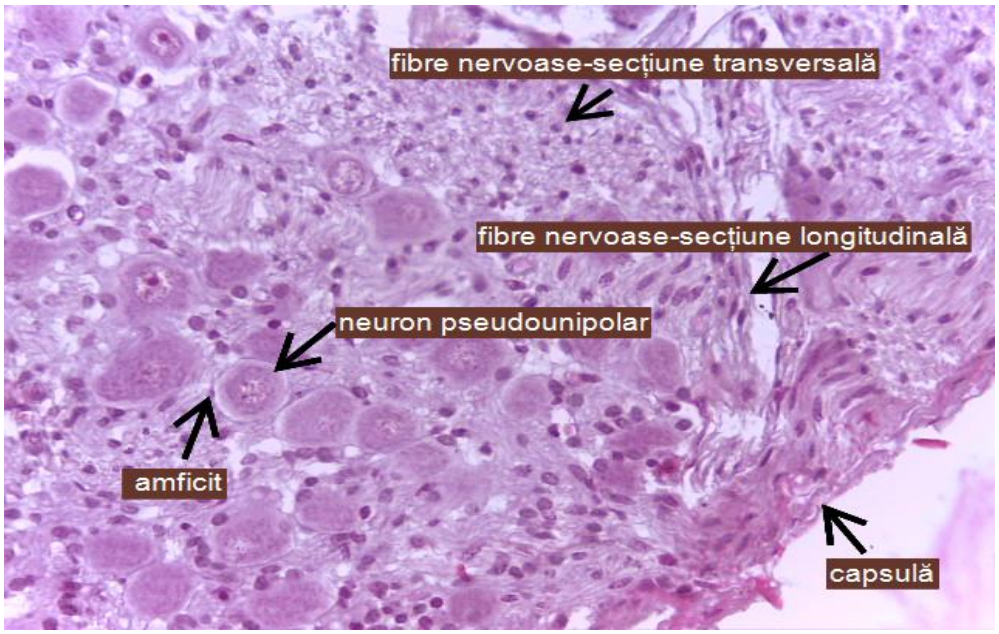



**Fig. 12. 34 Neuron pseudounipolar, ganglion rahidian. Col HE x200**

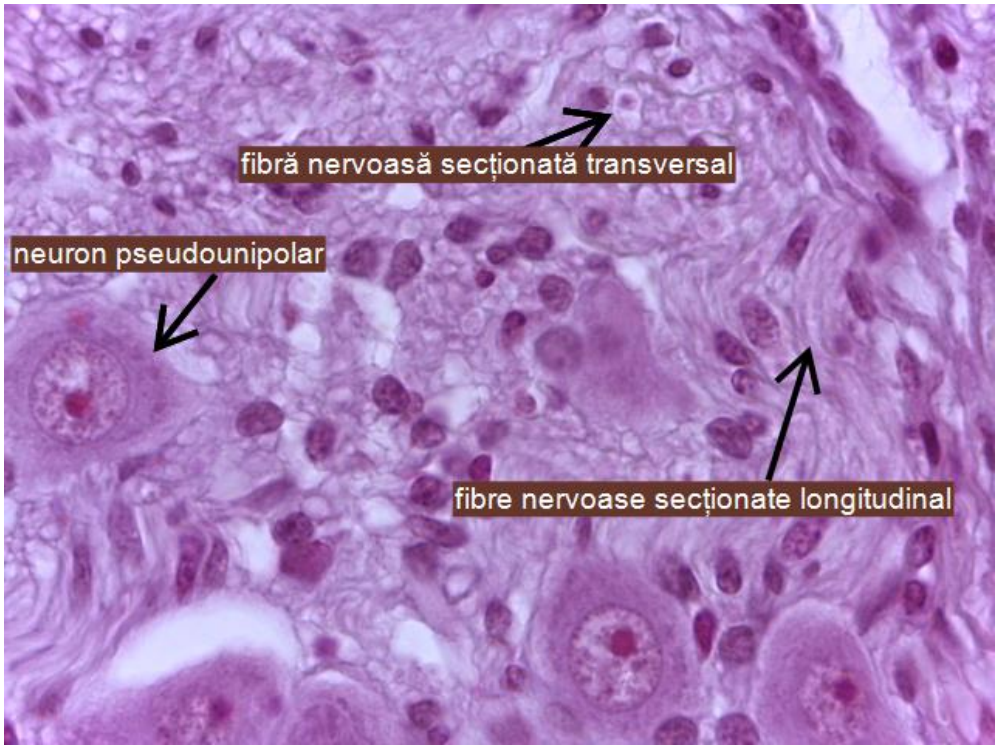



**Fig. 12.35 Neuron pseudounipolar, ganglion rahidian. Col HE x900**

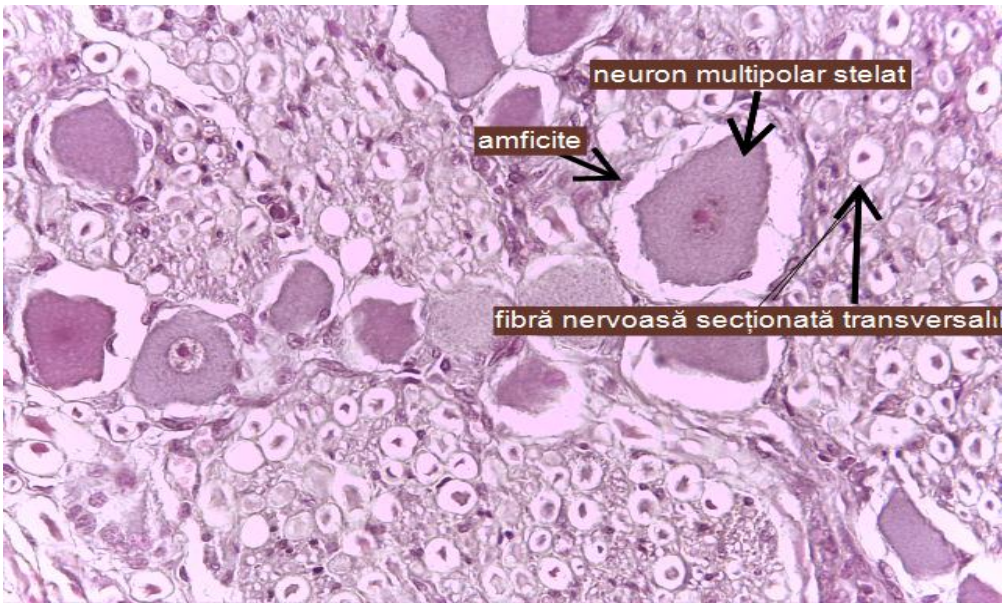



**Fig. 12. 36 Ganglion parasimpatic. Col HE x400**

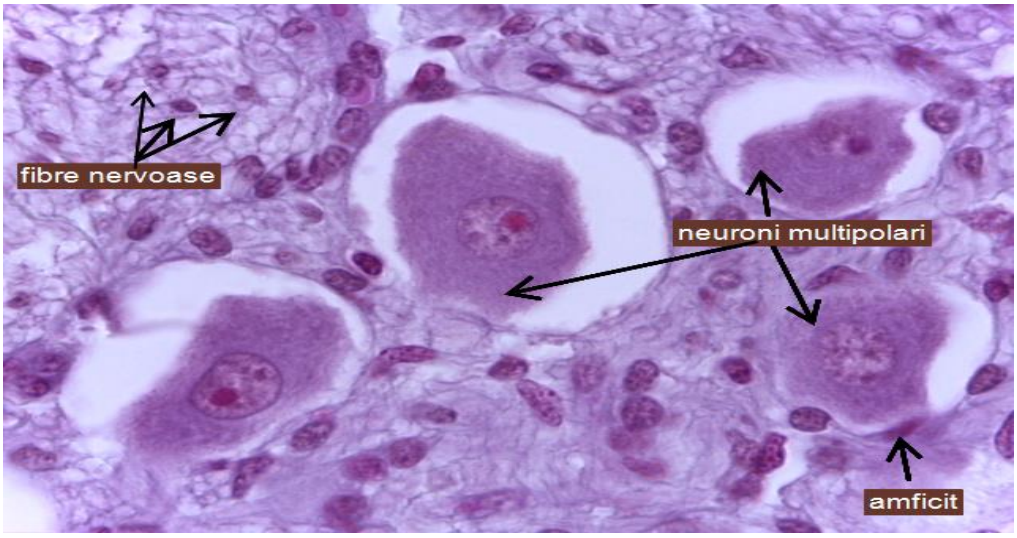



**Fig. 12. 37 Ganglion parasimpatic. Col HE x900**

***Sistemul nervos autonom*** are rolul de a controla activitatea musculaturii netede, secreția unor glande și de a modula ritmul cardiac. Termenul ″autonom″ nu este în totalitate corect deoarece majoritatea funcțiilor acestui sistem nervos nu sunt doar autonome ci sunt organizate și reglate de sistemul nervos central. Anatomic, acest sistem este format din grupuri de pericarioni situați în sistemul nervos central. Fibrele

nervoase care pleacă din sistemul nervos central intră în structura nervilor cranieni sau spinali dar și a ganglionilor nervoși situați pe traiectul acestora. *Desfășurarea activității sistemului nervos autonom se realizează prin intermediul unor arcuri reflexe care cuprind doi neuroni. Axonul primului neuron, situat în sistemul nervos central face sinapsa cu al doilea neuron multipolar al lanțului localizat într-un ganglion din sistemul nervos periferic*. ***Axonii primului neuron sunt fibre preganglionare; axonii celui de-al doilea neuron care ajung la organele efectoare se numesc fibre postganglionare.*** Mediatorul chimic de la nivelul terminațiilor celor două tipuri de fibre numite si fibre colinergice este ***acetilcolina,*** eliberată sub acțiunea impulsurilor nervoase[1,6,8].

Medulosuprarenala este singurul organ la care ajung direct fibre preganglionare, deoarece majoritatea celulelor după ce migrează din crestele neurale la nivelul acestei glande se diferențiază în celule secretoare și nu ganglionare[8]. ***Sistemul nervos autonom este format din două componente diferite anatomic și funcțional : simpatic și parasimpatic***.

Fibrele preganglionare (parasimpatice și simpatice) sunt colinergice și inervează musculatura netedă, miocardul și glandele endocrine.

***Sistemul nervos simpatic*** este format din nuclei (aglomerări de pericarioni) localizați la nivelul segmentelor toracic și lombar, ale măduvei rahidiene fiind numit și componenta toracolombară a sistemului nervos autonom. Axonii acestor neuroni (fibre preganglionare) părăsesc sistemul nervos central prin rădăcinile anterioare și ramurile comunicante albe ale nervilor toracici și lombari. Mediatorul chimic eliberat de fibrele postganglionare este norepinefrina sintetizată de celulele medulosuprarenalei (fibrele se numesc și adrenergice). Fibrele adrenergice inervează glandele sudoripare și vasele sanguine care irigă musculatura scheletică. Ca răspuns la acțiunea stimulatoare a fibrelor simpatice preganglionare, celulele medulosuprarenalei eliberează epinefrina și norepinefrina[1,3,19].

Sistemul nervos ***parasimpatic*** prezintă nuclei în bulbul rahidian, mezencefal și în regiunea sacrală a măduvei rahidiene. Fibrele preganglionare cu originea în acești neuroni intră în structura nervilor cranieni III, VII, IX, X și a perechilor II, III și IV de nervi spinali sacrali[6,14]. Datorită acestei structuri sistemul parasimpatic mai este numit componenta cranio-sacrală a sistemului nervos autonom (fig. 12.38).

***Al doilea neuron al căii parasimpatice este localizat în ganglioni mai mici situați în vecinatatea sau în interiorul organelor efectoare (în pereții tubului digestiv). Fibrele preganglionare pătrund în parenchimul organelor și fac sinapsă cu al doilea neuron al arcului reflex. Terminațiile nervoase pre- și postganglionare ale sistemului parasimpatic eliberează acetilcolina, ușor inactivată de colinesterază, motiv pentru care stimularea parasimpatică are efecte localizate și de intensitate mai mică, comparativ cu inervația simpatică[6,8].***

Majoritaea organelor inervate de sistemul nervos autonom primesc atât fibre simpatice cât și parasimpatice, una având rol stimulator, cealaltă inhibitor.

**Degenerarea și regenerarea sistemului nervos**

S-a demonstrat că la păsările adulte neuronii cerebrali se divid; nu același lucru se întâmplă și la mamifere. Prelungirile neuronilor din sistemul nervos central pot fi regenerate limitat, prin intensificarea activității pericarionului corespunzător. Regenerarea fibrelor nervoase periferice este posibilă dacă pericarionul este funcțional. ***Degenerarea unei celule nervoase este limitată la pericarion și prelungirile ei. Neuronii care fac sinapsă cu un neuron degenerat rămân viabili, excepție fac cei cu legături unice.*** In această situație neuronul în cauză suferă o degenerare transneuronală[1,3,8].

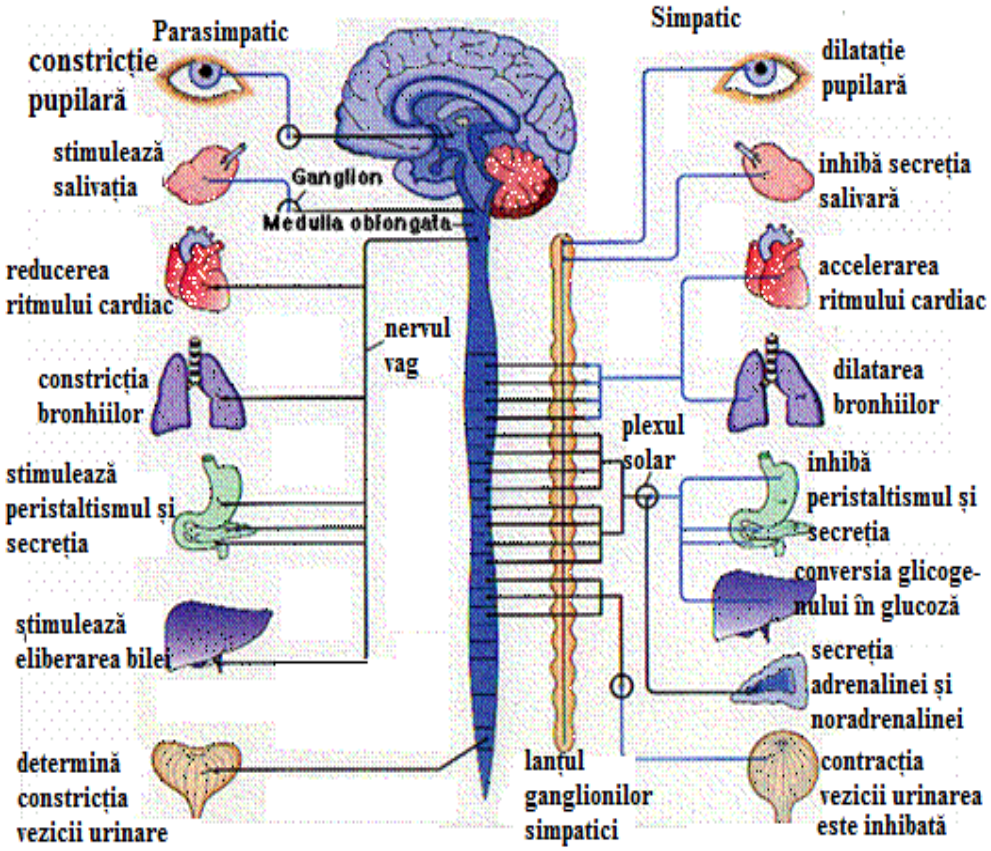



**Fig. 12.38 Sistemul nervos vegetativ[42].**

***Nevrogliile din sistemul nervos central, celulele Schwann și celulele ganglionare satelite din sistemul nervos periferic, au capacitatea de a se divide mitotic. In cazul distrucțiilor din sistemul nervos central zonele respective sunt ocupate de nevroglii***.

Studii realizate la mamifere adulte au arătat că după producerea unor leziuni, circuitele neuronale se pot reorganiza prin creșterea prelungirilor și formarea unor sinapse noi, care le înlocuiesc pe cele distruse în urma unui proces patologic. Se stabilesc astfel noi căi de comunicare și se obține o recuperare funcțională variabilă,

proces numit și plasticitate neuronală. Procesele de regenerare ale sistemului nervos sunt controlate de neurotrofine sintetizate de neuroni, celule gliale, Schwann și celule țintă[8].

**Celulele stem neurale**

La mamiferele adulte în unele regiuni ale creierului și măduvei rahidiene există ***celule stem care se diferențiază în astrocite, neuroni și oligodendrocite***. S-a descoperit de asemenea că celulele stem neurale pot da naștere unor celule neînrudite cu țesutul nervos, ceea ce demonstrează că au grad mare de diferențiere[8].

***Receptorii senzoriali*** sunt terminaţii nervoase sau celule specializate care culeg stimulii în mediul extern sau intern sub forma impulsurilor nervoase aferente; acestea ajung în SNC pe baza cărora se dau răspunsuri involuntare sau voluntare adecvate. Funcţional, receptorii senzoriali sunt de trei feluri: exteroreceptori (exteroceptori), proprioreceptori (proprioceptori) şi interoreceptori (interoceptori).

***Exteroreceptorii răspund stimulilor din exteriorul organismului şi includ receptorii pentru atingere, presiune înaltă, profundă, durere cutanată, temperatură, miros, gust, vedere, auz***.

***Proprioreceptorii sunt localizaţi în sistemul osteoarticular, furnizând informaţii conştiente şi inconştiente despre orientare, poziţia scheletului, mişcare şi tensiune. Aceştia includ receptorii aparatului vestibular ai urechii, fusului neuromuscular şi tendoanelor[3]***[3,8].

Interoreceptorii răspund la stimulii viscerali şi includ chemoreceptorii sângelui, presiunii vasculare, baroreceptorii, receptorii pentru distensia organelor cu lumen, cum ar fi tractusul gastrointestinal şi vezica urinară şi receptori pentru unele senzaţii necunoscute ca: atingerea viscerelor, foame, durere, sete[3,6].

***Terminaţiile nervoase libere sunt constituite din numeroase ramificaţii mici ale fibrelor nervoase aferente, specializate pentru temperatură, presiune şi durere***. Au o rată mică de conductibilitate. Deşi au un diametru mic şi provin din fibre mielinizate terminaţiile nervoase sunt lipsite de mielină.

***În piele terminaţiile nervoase libere se află la joncţiunea dermo-epidermică. Multe dintre expansiunile terminale sunt asociate intim cu celulele Merkel*** (ne-neuronale) împrăştiate în stratul bazal al epidermei. Pot fi încorporate în foliculi piloşi cu păr subţire sau gros, acţionând ca ***receptori tactili*** la unele specii (pisică, rozătoare) fiind asociate cu mişcarea perilor la animale[1,2,4].

***Corpusculii Meissner sunt receptori senzoriali tactili (ai atingerii), încapsulaţi, mici****, prezenţi în dermul pielii, în special în degete, mameloane, pleoape, buze, zona genitală. Ei au forma ovalară şi sunt capsulaţi. Celulele care formează capsula sunt probabil celule Schwann. Fibrele nervoase sunt helicoidale, nemielinizate*[1,2,5].

***Corpusculii Pacini sunt receptori încapsulaţi mari, care răspund la presiune, atingere, tensiune, vibraţie***. Sunt prezenţi în stratul profund al dermului, ligamentelor, capsulei articulare, seroase, mezenter, viscere şi în arii erogene. Au un diametru de 1-

4 mm, iar în secţiune apar sub forma unui bulb de ceapă. Capsula este formată din mai multe celule aplatizate, dispuse concentric (probabil celule Schwann) separate prin spaţii cu lichid interstiţial şi fibre de colagen delicate. Central, corpusculul conţine o singură fibră nervoasă, nemielinizată, neramificată şi mai multe ramificaţii terminale[2,3] (fig. 3.50b).

***Corpusculii Ruffini sunt receptori ai căldurii, de aspect fusiform*** (fig.3.51c).

***Receptorii Krause specializaţi pentru frig au aspect delicat fiind prezenţi în piele, lamina proprie a orofaringelui şi în conjunctiva ochiulu***i.

***Fusul neuromuscular răspunde de reglarea tonusului muscular, prin reflexul de întindere spinal şi este prezent în muşchii scheletici***. Sunt mai numeroase în muşchii implicaţi în mişcări fine, de precizie. Fusul neuromuscular este încapsulat, plin cu limfă, având o structură fusiformă de 6 mm lungime şi 1 mm diametru. Acesta se leagă paralel de fibrele musculare, fiind acoperit de endomisium sau perimisium. ***Fiecare fus este format din 2-10 fibre musculare scheletice numite fibre intrafusale, care sunt mult mai mici decât fibrele musculare scheletice (extrafusale***). ***Fibrele intrafusale*** au o zona centrală, lipsită de striaţiuni, dar prezintă mai ***mulţi nuclei care au tendinţa de a se grupa***. Sunt recunoscute două tipuri de fibre intrafusale:

-***nucleare tip sac***, a căror zonă nucleară este dilatată, cu nucleii grupaţi;

-***nucleare în lanţ***, la care nucleii sunt aranjaţi într-un singur rând[2,3].

Receptorii senzoriali la primul tip sunt reprezentaţi de fibre înfăşurate în aria centrală nestriată a fibrelor intrafusale în timp ce la al doilea tip sunt constituiţi din fibre senzoriale mielinizate, localizate în porţiunea striată a fibrelor intrafusale. *Aceşti receptori senzoriali sunt stimulaţi de întinderea fibrelor intrafusale, care are loc când masa musculară este întinsă. Stimulii determină reflexul de contracţie a fibrelor musculare extrafusale, îndepărtând stimulul de întindere şi echilibrul este stabilit. Sensibilitatea fusului neuromuscular este modulată de neuronii motori mici, care inervează porţiunea striată a fibrelor intrafusale, acestea controlând starea de contracţie*[6,9] .

**BIBLIOGRAFIE**


1.**Bacha J. William, Bacha M. Linda- 2003** – *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*. Ed. Roca LTDA

**2. Banks WJ, 1993**. Applied Veterinary Histology. 3-rd ed.,Mosby Year Book, St Louis

**3.*Brodal P, 2010,*** *The Central Nervous System: Structure and Function, 4th ed., Oxford University Press.*

**4. Caceci T,** 2015, ***Doctor C's On Line Histology*, Electronic textbooks,** http://www.doctorc.net/

**5**.**Eroschenko VP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ 10th edition. Lippincot Williams and Wilkins

**6.Eurell JA, Frappier BL,** 2006, *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology,* 6th ed, Blackwell, Ames, Iowa, USA

***7.Hanani M, 2010,*** *Satellite glial cells in sympathetic and parasympathetic ganglia: in search of function, Brain Research Reviews. 64 (2): 1.*

**8**.**Junqueira L, Carneiro J,** 2008, *Basic Histology*. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

***9***.**Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk

**10. Kuchnel W, 2003** *Color Atlas of Cytology and Microscopic Anatomy*. Thieme Stuttgart –New York
**11.Martini F, Bartolomew EF, 2010**. Fundamentals of Anatomy & Physiology, 5th ed., Ed. Benjamin Cummings, San Francisco
**12**.**Ross MH, Wojciech P**-2016. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 7th edition, Ed. Wolters Kluver USA
**13. Saladin KS, 2012**. *Anatomy Physiology: The Unity of Form and Function*. Ed. McGraw Hill, USA
**14. Samuelson DA,** 2007, *Textbook of Veterinary Histology* St. Louis, Mo. Saunders-Elsevier
**15**. **Singh I,** 2002, *Textbook of Human Histology with Colour Atlas*, fourth edition. – Jaypee Brothers Medical, New Delhi, India
**16. Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A**, 2001, *Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus.* J Neurosci 21:7153–7160 :
**17. Stevens A, Lowe JS- 2000**. *Human Histology*, second edition–Mosby-Elsevier
**18. Verkhratsky A, Butt A, 2013,** *Glial Physiology and Pathaphysiology*, John Wiley & Sons, Chinchester, UK
**19**. **Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.
*20.* Peripheral Nervous System". *Histology and Virtual Microscopy Learning Resource. University of Michigan Medical School*. Retrieved 29 January 201
21. Neurons and Support Cells". SIU Med. Southern Illinois University School of Medicine. Retrieved 31 January 2015.
22. http://histology.medicine.umich.edu/resources/central-nervous-system
23.https://odontologi.wikispaces.com/Embryologi%2C+instuderingshj%C3%A4lphttps://www.slideshare.et/catedraticoshisto/embriologia-del-snc24. https://www.thoughtco.com/brain-anatomy-meninges-4018883
25. https://www.quora.com/How-is-the-endosteal-layer-of-the-dura-mater-different-from-the-meningeal-layer
26.. https://www.slideshare.net/cristinadraghita/2012-tesutnervos. Col Impregnare argentică x40.
27. https://www.psicoactiva.com/blog/liquido-cefalorraquideo-lcr-caracteristicas-funcion/
28.https://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat/Histology/API%20histo%20nervous.htm
29. https://www.dreamstime.com/stock-illustration-types-neurons-basic-neuron-unipolar-pseudo-unipolar-neuron-bipolar-multipolar-neuron-cell-body-different-image52092345
30. http://phoenixrising.me/archives/20115
31. https://www.optimoz.com.au/blogs/news/the-brain-soup-neurotransmitters-interactions-receptors-and-vital-background-processes
32. http://www.brainresearchfund.org/information/about-the-nervous-system/
33.http://physiologyplus.com/glial-cells-supporting-cells-of-the-nervous-system/
34. http://www.cram.com/flashcards/histology-lab-quiz-md1-block-2-nervous-tissue-2429410
35. https://en.wikivet.net/Central_Nervous_System_-_Histology
36. http://vanat.cvm.umn.edu/neurHistAtls/pages/glia6.html.
37. http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/nervous/nervous.htm
38. https://www.slideshare.net/cristinadraghita/2012-tesutnervos
39. https://www.slideshare.net/cristinadraghita/2012-tesutnervos
40. https://www.slideshare.net/cristinadraghita/2012-tesutnervos
41.http://vanat.cvm.umn.edu/neurLab2/SpinalMening.html
42. http://www.qreferat.com/referate/medicina/SISTEMUL-NERVOS438.php

# 13. ORGANELE DE SIMȚ

Ochiul este cel mai specializat ***organ fotosenzitiv care permite transformarea şi diferenţierea cuantei de energie luminoasă (fotoni) într-un potenţial nervos de acţiune*** (influx nervos)[9,15]. Globii oculari sunt situați în orbite, structurate din țesut osos, cu rol protector[1,2].

Componentele structurale ale ochiului servesc la menținerea formei globului ocular, focalizarea imaginii și conțin un sistem de celule și fibre implicate în recepționarea, procesarea și transmiterea informației vizuale la creier[11,13] .

***Globul ocular este format din trei straturi concentrice sau tunici***:

***1. externă***, structurată din ***sclerotică și cornee***;

2. ***mijlocie, numită și vasculară***, cuprinde ***coroida, corpii ciliari și irisul*** și

3. ***internă, nervoasă, reprezentată de retina***. Aceasta este formată din epiteliul pigmentar anterior, situat în spatele proceselor ciliare și retina propriu-zisă, optică (fotosenzitivă). Ultima aparține sistemului nervos central cu care comunică prin nervul optic și se termină la nivelul zonei *ora serrata*[4,5].

*Cristalinul este o structură transparentă biconvexă, formă care poate varia pentru a furniza o focalizare fină a imaginii corneei deasupra retinei*. Fixarea cristalinului se realizează prin intermediul unui sistem de fibre circulare-*zonula ciliară*-ale căror porțiuni terminale se inseră la nivelul corpilor ciliari (*densificări ale tunicii vasculare*). O expansiune a tunicii vasculare acoperă parțial suprafața anterioară a cristalinului, zonă numită iris, care prezintă central un orificiu reprezentat de pupilă[2,4].

Globul ocular este format din ***trei compartimente***:

***1. camera anterioară***, *localizată între cornee, iris și cristalin*;

*2.* ***camera posterioară*** *situată între iris, procesele ciliare, ligamentele zonulare ale cristalinului dar și cristalin;*

3. ***spațiul vitros*** cu localizare posterioară față de cristalin, ligamentele zonulare ale acestuia, fiind delimitat posterior de retină (fig. 13.1). In camerele anterioară și posterioară se află un lichid sărac în proteine, numit umoare apoasă. Spațiul vitros conține corpul vitros, substanța cu aspect gelatinos[13,14].

## 13.1 Tunica externă a globului ocular

*Stratul sclerocornean* este o capsulă fibro-elastică rezistentă, care susţine ochiul. În partea posterioară (5/6) a globului ocular se află sclerotica opacă, de culoare albă, care reprezintă locul pentru inserţia muşchilor extraoculari[1,2].

### 13.1.1 Sclerotica

Sclerotica este constituită din ***ţesut fibroelastic dens, în care predomină fibrele de colagen dispuse în diferite direcţii dar paralele cu suprafaţa***. Acest strat conţine ***puţină substanţă fundamentală şi un număr mic de fibroblaste***. Sclerotica variază ca grosime, fiind groasă posterior şi subţire în zona ecuatorială a globului ocular[14,15].

***Anterior, 1/6 din globul ocular este acoperit de corneea transparentă, principalul mediu de refracţie al ochiului care are rolul de a focaliza imaginea direct pe retină***. Capacitatea de focalizare a corneei depinde de raza curburii suprafeţei externe. Joncţiunea sclero-corneană se numeşte ***limb*** şi este marcată printr-o depresiune superficială[2,3].

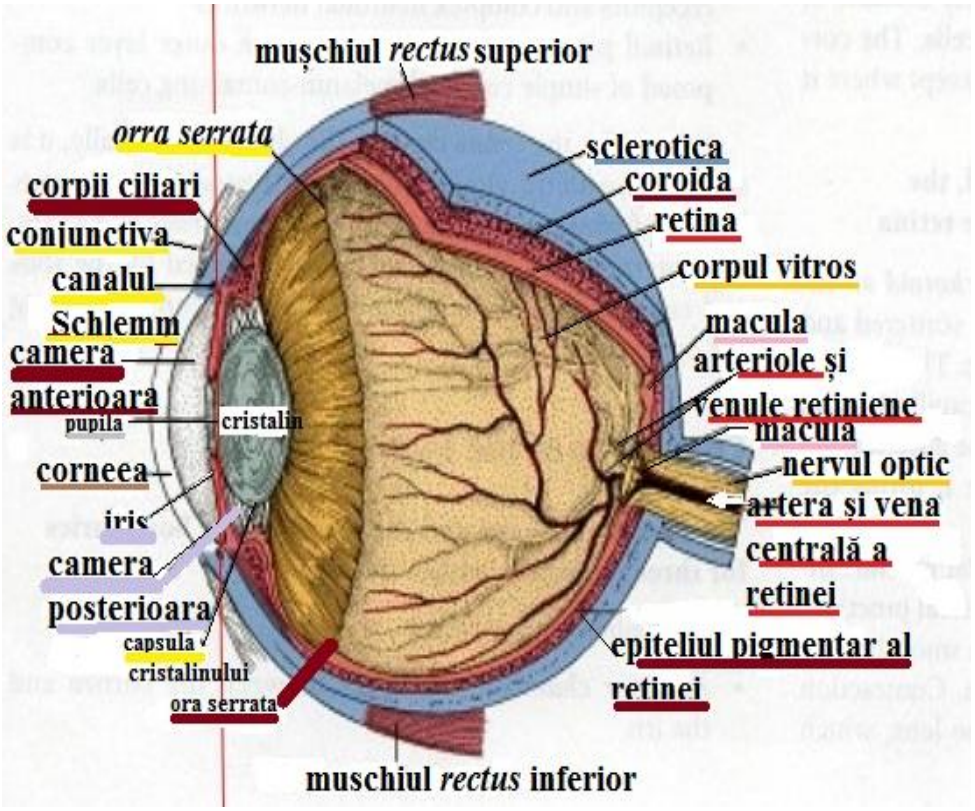



**Fig. 13.1 Componentele globului ocular[17]**

### 13.1.2 Corneea

*Corneea este o* ***structură avasculară, constituită din cinci straturi: epiteliu pavimentos stratificat de tip cornean; lamina bazală Bowman, ţesutul propriu cornean sau stroma; membrana bazală groasă sau Descemet Demour; epiteliu pavimentos posterior simplu***[4,5] (fig. 13.2).

***Epiteliul anterior este pavimentos stratificat, necheratinizat***, constituit din cinci sau șase rânduri de celule. In ***stratul generator*** au loc frecvent mitoze, celulele formate au capacitatea de înlocuire a epiteliului cornean (fig. 13.3). Celulele corneene din ***stratul superficial prezintă microvili care plutesc în filmul lacrimal precorneean***. La suprafața epiteliului corneean se află un strat protector ***format din lipide și glicoproteine***[6,15]**.**

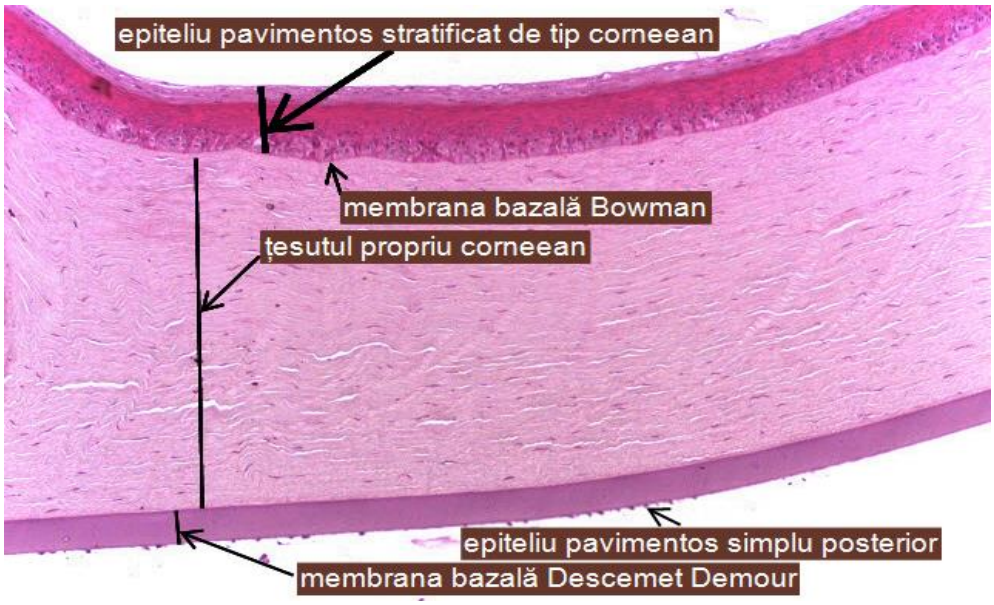

epiteliu pavimentos stratificat de tip corneean
membrana bazală Bowman
țesutul propriu corneean
epiteliu pavimentos simplu posterior
membrana bazală Descemet Demour

**Fig. 13.2 Ochi de iepure. Structura histologică a corneei. Col HE x100**

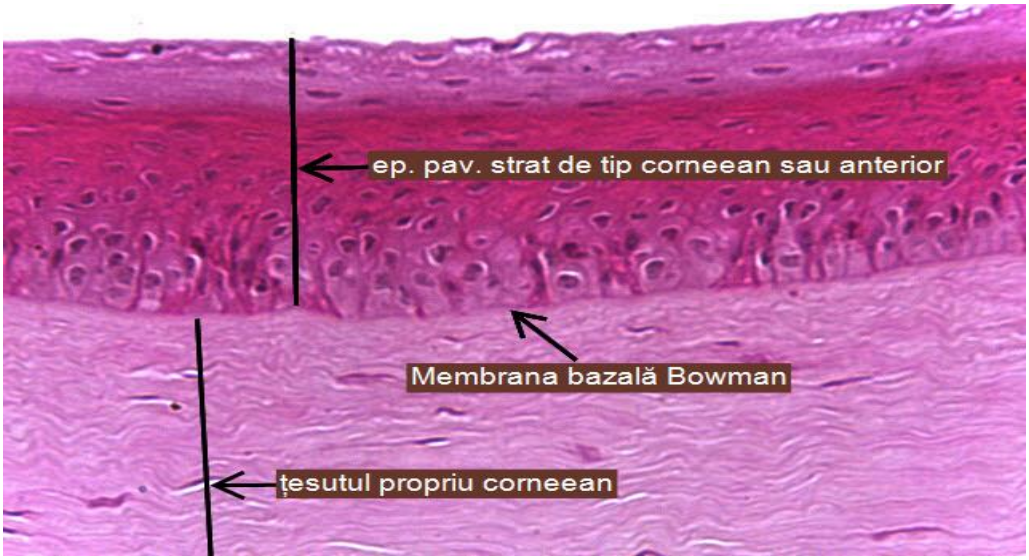



**Fig. 13.3 Corneea de iepure. Epiteliu anterior, membrana Bowman și țesutul propriu cornean. Col HE x400.**

***Membrana bazală Bowman*** pe care se sprijină este subţire. ***Aceasta este formată din fibre de colagen și substanță fundamentală.*** *Conferă corneei un grad mare de rezistență și stabilitate.*

***Stroma sau ţesutul propriu cornean***, este constituită ***din lamele de ţesut conjunctiv dens, formate din fibre de colagen orientate, care formează lame subţiri. Fibrilele***

***fiecărei lamele sunt paralele și străbat întreaga lungime a corneei[6]. Fibroblastele şi ocazional limfocitele migrate sunt dispuse difuz, în substanţa fundamentală dintre lamele***. Prelungirile citoplasmatice ale fibroblastelor au aspectul unor aripi de fluture. Celulele și fibrele sunt situate într-o substanță fundamentală bogată în glicoproteine și condroitin-sulfat[6,15].

***Membrana Descemet Demours este o membrană bazală groasă, cu aspect omogen, formată din fibre subțiri de colagen cu dispoziție tridimensională. De sinteza componentelor acestei membrane sunt responsabile celulele pavimentoase simple ale epiteliului posterior[5,6](fig. 13.4).***

Suprafaţa internă a corneei este căptuşită de un strat de ***celule pavimentoase simple sau endoteliul cornean,*** care se sprijină pe membrana bazală *Descemet Demours*.

*Endoteliul cornean și celulele epiteliului anterior sunt foarte active, fiind implicate în transportul ionilor de sodiu către suprafața apicală a celulelor. Moleculele de apă şi ionii de clor se deplasează pasiv în acelaşi sens cu ionii de sodiu pe care îi urmează. Aceste procese determină menținerea stromei corneene într-o stare de deshidratare relativă și o transparență crescută.* Pomparea lichidului din ţesutul propriu cornean, previne hidratarea excesivă. Corneea opacă este cea hidratată excesiv. Hrănirea corneei se face prin difuzia metaboliţilor din umoarea apoasă; cel mai mult oxigen este difuzat direct din mediul exterior[5,6,15].

***Limbul sclerocornean*** (fig. 13.5) este reprezentat de o zonă de tranziție de la cornee la sclerotică. Această zonă este bogat vascularizată, capilarele având un rol important în hrănirea prin difuziune a corneei. ***Stroma limbului sclerocornean conține o rețea trabeculară de canalicule neregulate, căptușite de un endoteliu, pavimentos specific, care prin convergență formează canalul Schlemm***. Rolul canalului Schlemm este de a drena lichidul din camera anterioară și de comunicare cu sistemul venos extern al globului ocular[2,4].

### 13.2 Tunica mijlocie vasculară (uveea)

Stratul uveal, mijlociu, este cel mai vascularizat şi format din trei componente: ***coroida, corpurile ciliare şi irisul***.

#### 13.2.1 Coroida

Coroida este situată între sclerotică şi retină, în partea posterioară (5/6) a ochiului. Reprezintă suportul nutritiv pentru retină. ***Anterior, coroida se continuă cu corpii ciliari, situați în grosimea circumferențială a uveei şi legați sub limbul sclero-corneean. Corpii ciliari înconjoară zona ecuatorială a cristalinului. Legătura dintre cristalin și corpii ciliari se realizează prin ligamentele suspensoare[10,14]***.

***Coroida este formată de la exterior la interior din epicoroidă, stratul vaselor mari, mijlocii și mici sau coriocapilar.*** Printre vasele sanguine se află un ţesut conjunctiv lax, bogat în fibroblaste, macrofage, limfocite, plasmocite, fibre elastice, de colagen și

numeroase ***melanocite foarte pigmentate***, mari, care conferă culoarea negricioasă, caracteristică[7,10].

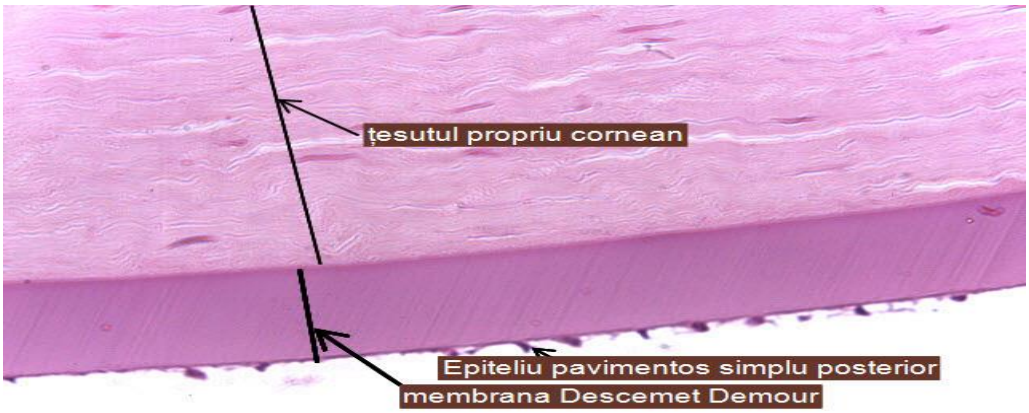



**Fig. 13.4 Corneea de iepure. Țesutul propriu cornean, membrana Descemet Demour și epiteliul posterior, pavimentos simplu. Col. HE x400.**

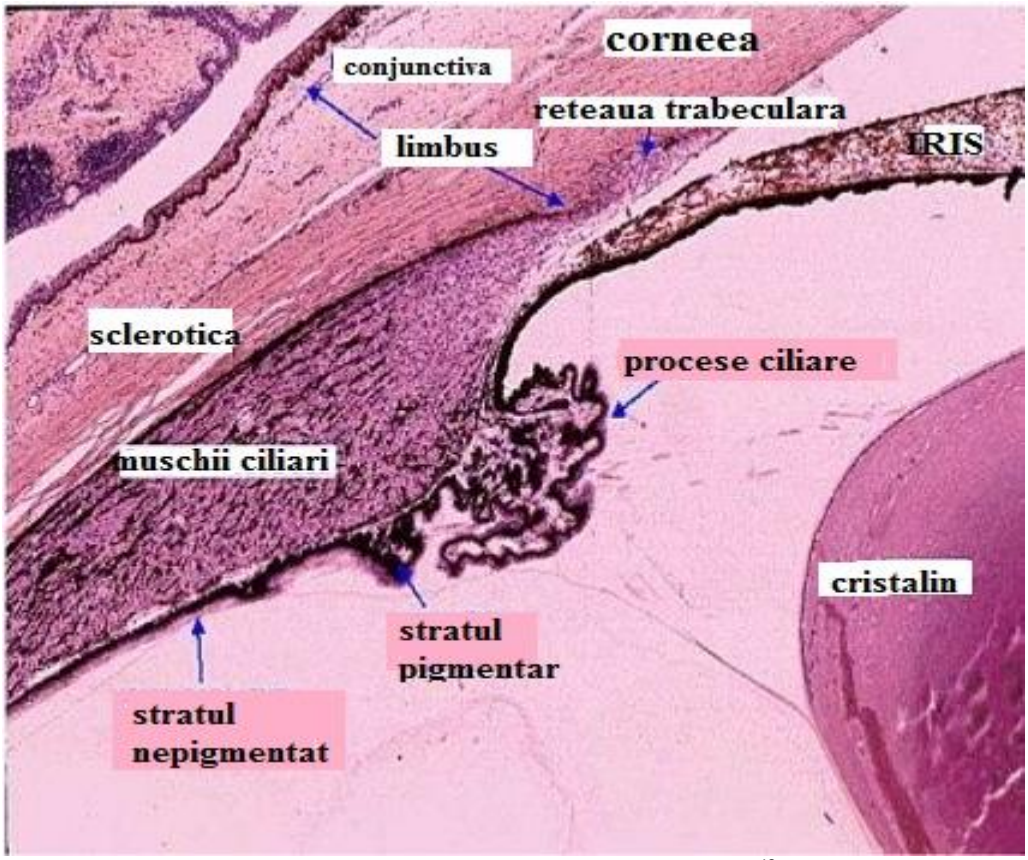



**Fig. 13.5 Ochi; sclerotica, mușchii ciliari. procesele ciliare și cristalinul [18].**

***Stratul intern, coriocapilar este reprezentat de un plex de capilare, care furnizează substanţele nutritive stratului extern al retinei. Acestea trec prin difuziune și traversează membrana bazală Bruch*** (care are un traiect de la nivelul papilei optice până la nivelul orei serrata). *Papila optică* este zona prin care pătrunde nervul optic în interiorul globului ocular[1,2].

Membrana Bruch este structurată din cinci straturi: unul central (bogat în fibre elastice), altele două de-o parte și de alta a primului (formate din fibre de colagen) iar la exteriorul lor, de membrane bazale. ***Pe una din cele două membrane bazale se sprijină capilarele stratului coriocapilar și pe cealaltă epiteliul pigmentar al retinei***. Legatura dintre sclerotică și coroidă se realizează prin intermediul membranei supracoroidale formată din țesut cojunctiv lax subțire, bogat în melanocite[5,6].

### 13.2.2 Corpii ciliari

Corpii ciliari (fig.13.6) ***se formează prin expansiunea coroidei în zona anterioră a globului ocular, către cristalin.*** Apare ca un inel cu un diametru constant care înconjoară suprafața internă a porțiunii anterioare a scleroticii. Secționat transversal acesta are aspect triunghiular. Cele trei fețe ale corpului ciliar vin în contact direct cu: corpul vitros, sclerotica, cristalinul și camera posterioară a globului ocular[6,9].

Histologic, în structura corpului ciliar intră țesut conjunctiv lax (bogat în melanocite, fibre elastice și vase sanguine) care înconjoară *mușchiul ciliar. Acesta este format din două fascicule de fibre musculare netede care se inseră prin capătul anterior de sclerotică și posterior de diverse zone ale corpului ciliar. Unul din cei doi mușchi produce întinderea coroidei, în timp ce contracția celui de-al doilea determină reducerea tensiunii exercitate asupra cristalinului.* ***Mușchiul ciliar are un rol important în acomodarea vizuală[11,13,14].***

*Suprafețele corpului ciliar care vin în contact cu corpul vitros, cristalinul și camera posterioară, sunt acoperite de retina nefotosenzitivă. Retina în aceste zone este formată din două straturi celulare:*

*-unul subiacent corpului celular, în care se observă celule cilindrice, bogate în melanină, unistratificate, reprezentând proiecția anterioară a epiteliului pigmentar al retinei;*

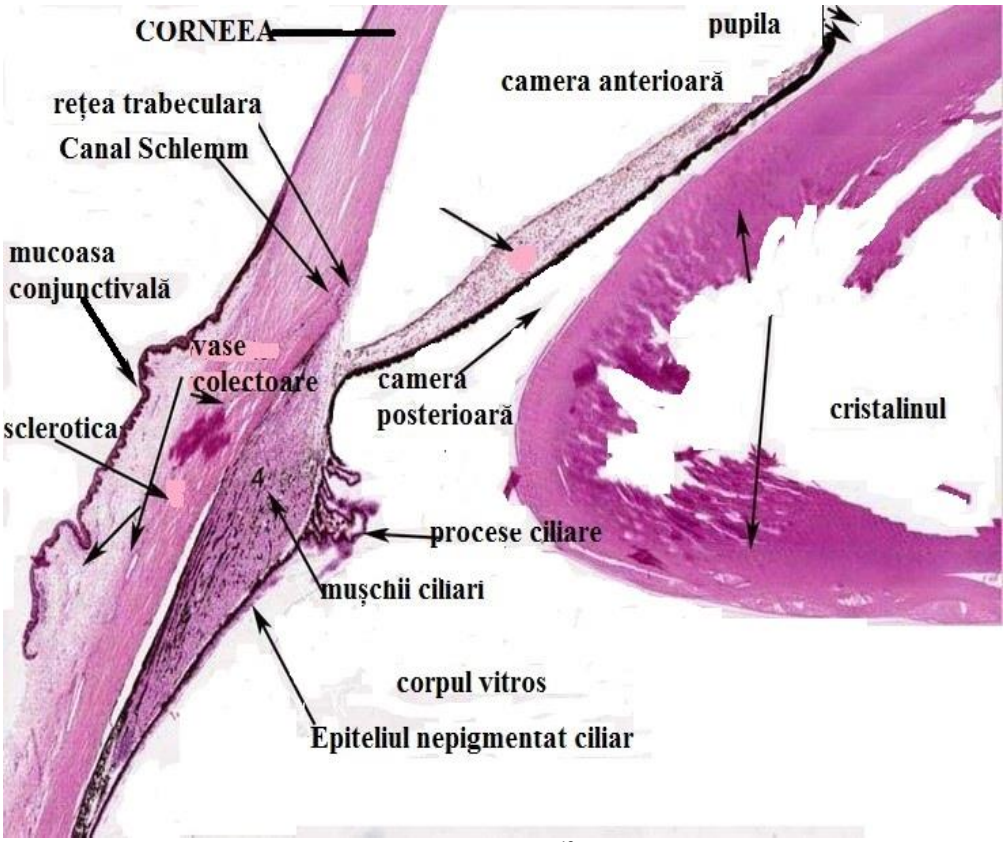
*-al doilea este un epiteliu cilindric unistratificat nepigmentat, reprezintă o prelungire a retinei fotosenzitive, fiind suprapus peste primul[7,9].*

***Prelungirile anterioare ale corpilor ciliari formează procesele ciliare. Axul pliurilor este format din ţesut conjunctiv bogat vascularizat, capilarele fiind fenestrate***. Epiteliul care acoperă axul continuă retina nefotosenzitivă, fiind similară acesteia. ***De la nivelul proceselor ciliare se desprind ligamentele zonulare care se inseră pe capsula cristalinului[9,10]***.

Originea ligamentelor zonulare este la nivelul membranei bazale a celulelor pigmentare.

*Celulele nepigmentare, situate la exterior, prezintă invaginații și interdigitații ale plasmalemei bazale, caracteristice celulelor transportoare de ioni. Aceste transpaortă activ constituienți plasmatici în camera posterioară a globului ocular,*

*contribuind astfel la secreția umorii apoase*[6]. In compoziția umorii apoase intră ioni anorganici în concentrații similare celor plasmatice și proteine în concentrație foarte mică (0,1% comparativ cu cele plasmatice 7%). *Umoarea apoasă după secreție trece prin spațiul dintre cristalin și iris și ajunge în camera anterioară a globului ocular. De aici este atrasă în unghiul format de cornee cu porțiunea bazală a irisului, pătrunde în rețeaua trabeculară a limbului sclero-cornean apoi în canalul Schlemm; acesta este căptușit de celulele endoteliale, care comunică cu venulele scleroticii care drenează umoarea apoasă*. Rata secreţiei şi reabsorbţia umorii apoase este influenţată de presiunea intraoculară, care trebuie menţinută la 15 mm Hg. Această presiune stabilizează cristalinul şi corneea. Prin intermediul umorii apoase circulante are loc schimbul continuu al metaboliţilor necesari corneei şi cristalinului[5, 6,15].




**Fig, 13.6 Componentele globului ocular** [19]

### 13.2.3 Irisul

Irisul ***reprezintă prelungirea anterioară a coroidei care acoperă parțial cristalinul.*** El delimitează central un orificiu care este numit pupila. Anterior, irisul are o suprafață neregulată, rugoasă cu numeroase creste și șanțuri. *Epiteliul de acoperire*

*al irisului este format dintr-un strat discontinuu de celule pigmentare și fibroblaste*. Subiacent epiteliului se află un strat subțire de țesut conjunctiv, slab vascularizat, dar cu numeroase fibroblaste și melanocite. Acesta este dublat de un alt strat mai gros bogat vascularizat. Suprafața posterioară a irisului este netedă și este acoperită de același epiteliu situat la suprafața corpilor ciliari și a proceselor ciliare, bistratificat. Stratul epitelial intern, adiacent camerei posterioare este format din celule pigmentare. Celulele stratului epitelial extern prezintă prelungiri bazale orientate radiar. În interiorul acestor prelungiri sunt miofilamente specifice celulelor mioepiteliale, care formează mușchiul dilatator pupilar al irisului. Hiperpigmentarea melanocitelor împiedică trecerea razelor de lumină în interiorul globului ocular, accesul realizându-se numai prin pupilă[2,5,6].

Accesul razelor dispersate la structurile fotosenzitive ar distorsiona formarea imaginii. Aceste celule pigmentare din stroma irisului dau culoarea ochilor. In cazul prezenței unui număr mic de celule pigmentare în axul central al irisului, razele reflectate de epiteliul pigmentar al suprafeței posterioare a irisului vor genera diverse nuanțe de albastru. Dacă numărul de celule pigmentare este mai mare irisul va avea nuanțe mai închise (verde-albastru, gri, negru). La indivizii cu albinism absența melaninei dă culoarea roz irisului, datorită reflectării incidente a razelor prin vasele sanguine iridiene[5,6].

***Irisul conține și fibre musculare netede orientate circumferențial, concentric cu marginea orificiului pupilar***, apropiate intim de marginea liberă a irisului, denumit mușchiul *sfincter pupilar*. Celulele mioepiteliale ale mușchiului dilatator pupilar sunt inervate de sistemul nervos simpatic[11,13]. Muşchiul sfincter pupilar este inervat de sistemul nervos parasimpatic.

**Cristalinul**

Este o structură elastică biconvexă, în formă de lentilă transparentă, cu origine embriologică în ectoderm (fig.13.7). Elasticitatea cristalinului diminuează odată cu înaintarea în vârstă. In structura cristalinului intră: ***capsula, epiteliul subcapsular și fibrele cristaliniene[2,3].***

***Capsula cristalinului este de fapt o membrană bazală, omogenă, groasă*** de 10-20μm, refringentă, situată la suprafața epiteliului subcapsular. In structura ei se găsesc *fibre de colagen tip IV și glicoproteine[5,6]*.

***Epiteliul subcapsular este prezent doar pe suprafața anterioară a cristalinului.*** Este format dintr-un singur rând de celule cubice. ***Celulele epiteliale din zona ecuatorială a cristalinului sunt implicate în sinteza fibrelor cristaliniene în diferite etape ale vieții individului.*** Celulele epiteliale păstrează legătura cu aceste fibre printr-o serie de interdigitații[6,15].

***Fibrele cristaliniene*** sunt în număr de 2000-3000 la om, efilate, aplatizate. Citologic, ***sunt considerate celule înalt diferențiate provenite din epiteliul subcapsular*** (Fig 13.8). *Celulele epiteliale își pierd nucleii și organitele, se alungesc. In compoziția lor intră proteine numite cristaline. Diferențierea și formarea acestor fibre se reduce progresiv în funcție de vârstă[6,14,15]*. ***Cristalinul este fixat prin ligamente***

***dispuse radiar care formează zonula ciliară. Ligamentele zonulare au două puncte de inserție: unul la nivelul capsulei cristalinului și altul la nivelul corpului ciliar***. In structura ligamentelor zonulare intră microfibrile asemănătoare celor din fibrele elastice, având rol în acomodarea vizuală. *Ligamentele zonulare prin modificarea convexității cristalinului permit focalizarea imaginii obiectelor apropiate sau îndepartate, așa numita acomodare vizuală*[11,13].

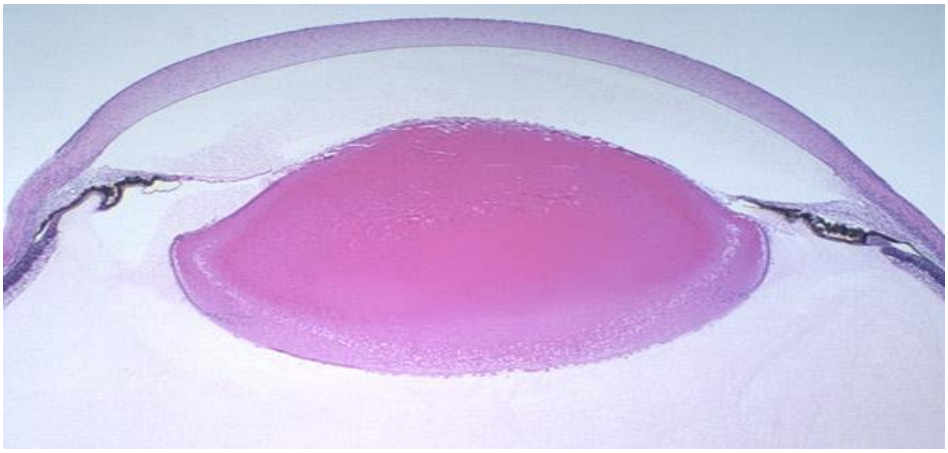


**Fig. 13.7 Cristalinul ancorat la procesele ciliare [20].**

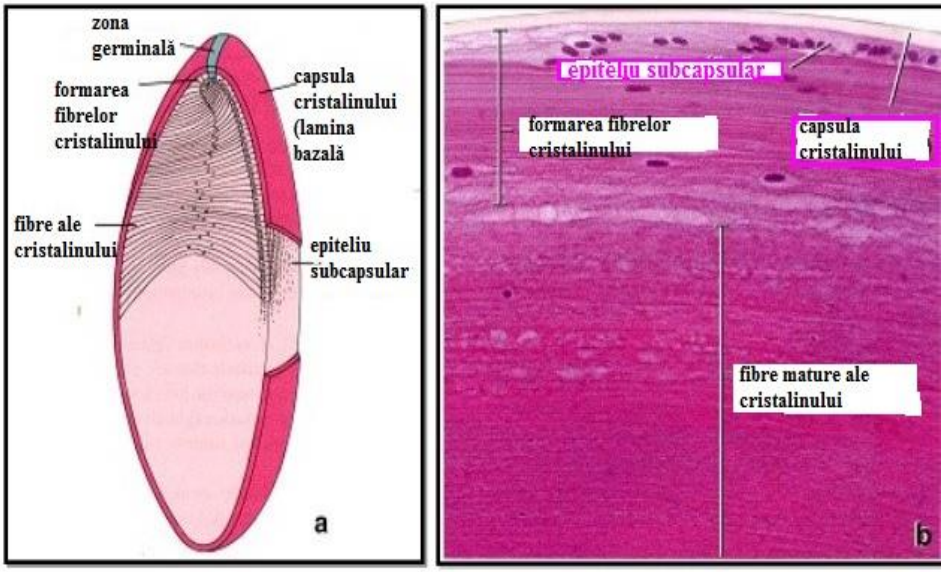



**Fig. 13.8 Sructura cristalinului [21].**

*Compartimentul mare, posterior, conține o masă gelatinoasă numită corpul vitros (sticlos), constituit din umoarea vitroasă, transparentă*. In compoziția chimică a corpului vitros

intră apă (99%), acid hialuronic și colagen într-o proporție redusă. Celulele sunt reduse numeric dar implicate în sinteza acidului hialuronic și a colagenului[5,6].

### 13.3 Retina

Retina, ***partea fotosenzitivă, formează stratul intern al compartimentului posterior al ochiului. Anterior orei serrata retina se continuă cu stratul epitelial nefotosenzitiv, care căptuşeşte corpii ciliari şi suprafaţa posterioară a irisului[2,4].***

Axul vizual al ochiului ajunge într-o depresiune din retină numită ***fovee*** care este înconjurată de o zonă pigmentară galbenă numită ***macula luteea***. Foveea este aria cu acuitate vizuală mare. Fibrele nervoase aferente de la retină converg pentru a forma nervul optic care iese printr-o zonă a sclerei, numită *lamina cribrosa*. Retina care acoperă *lamina cribrosa*, numită disc optic sau papilă optică este lipsită de celule fotoreceptoare fiind o *zonă oarbă*[5,10].

***Histologic retina (fig. 13.9) este divizată în 10 straturi:***

***1. celulele pigmentare;***
***2. conuri şi bastonaşe;***
***3. limitanta externă;***
***4. nuclear extern;***
***5. plexiform extern;***
***6. nuclear intern;***
***7. plexiform intern;***
***8. ganglionar (stratul neuronilor multipolari);***
***9. nervul optic;***
***10. limitanta internă.***

***Retina este formată din trei tipuri de celule: neuroni, celule epiteliale pigmentare şi celule suport ale neuronilor***.

1.***Stratul celulelor pigmentare*** este constituit dintr-un singur rând de celule, legate de membrana bazală Bruch, care-l separă de coroidă. Ele au formă cilindrică cu nuclei situaţi spre bază, iar citoplsma este ocupată de numeroase mitocondrii, granule de melanină şi lipofuscină, ca produs rezidual al fagocitozei. *Celulele prezintă microvili cu lungime de 5-7µm, dispuşi printre conuri şi bastonaşe. La ME, la nivelul microvililor* se observă lamele similare cu ale discurilor provenite din segmentele externe ale conurilor și bastonaşelor. Acestea par a fi componente fragmentate, dezintegrate ale bastonaşelor, care trec în celulele pigmentare prin fagocitoză[5,6].

***Celulele pigmentare asigură suportul metabolic şi structural pentru conuri şi bastonaşe.*** În citoplasma acestor celule este foarte bine reprezentat REN care ar fi implicat în esterificarea vitaminei A utilizată ulterior de celulele fotoreceptoare. De asemenea, aceste celule ***sintetizează melanina care absoarbe lumina, prevenind reflectarea acesteia, după stimularea celulelor fotoreceptoare[6,15]***.

**2. *Stratul conurilor şi bastonaşelor*** este format din prelungirile cu rol de *dendrite ale celulelor fotoreceptoare, extinse de la limitanta externă, întrepătrunse cu microvilii celulelor pigmentare*.

***Bastonaşul propriu-zis este constituit dintr-un segment intern şi unul extern, legate printr-o zonă redusă de citoplasmă, cu structură similară corpusculilor bazali ai cililor (0+9 dublete periferice de microtubuli)***[6, 7]. ***Segmentul intern*** conţine aparat Golgi dezvoltat şi multe mitocondrii, ribozomi, incluziuni de glicogen. Prezența acestor organite se explică prin rolul acestora în sinteza energiei și proteinelor implicate în recepția vizuală în perioadă crepusculară și nocturnă. Proteinele sintetizate se regăsesc în discurile segmentului extern[2,7,11]. *Acesta este format din cili modificați, de formă cilindrică; conţine un număr mare de discuri aplatizate, care încorporează pigmentul rodopsină care este scindată de radiația luminoasă și se formează astfel un stimul vizual*[15]. ***Discurile sunt continuu eliminate de la capătul fiecărui bastonaş şi sunt fagocitate de celulele epiteliale pigmentare. Discurile sunt înlocuite continuu în partea inferioară a segmentului extern.***

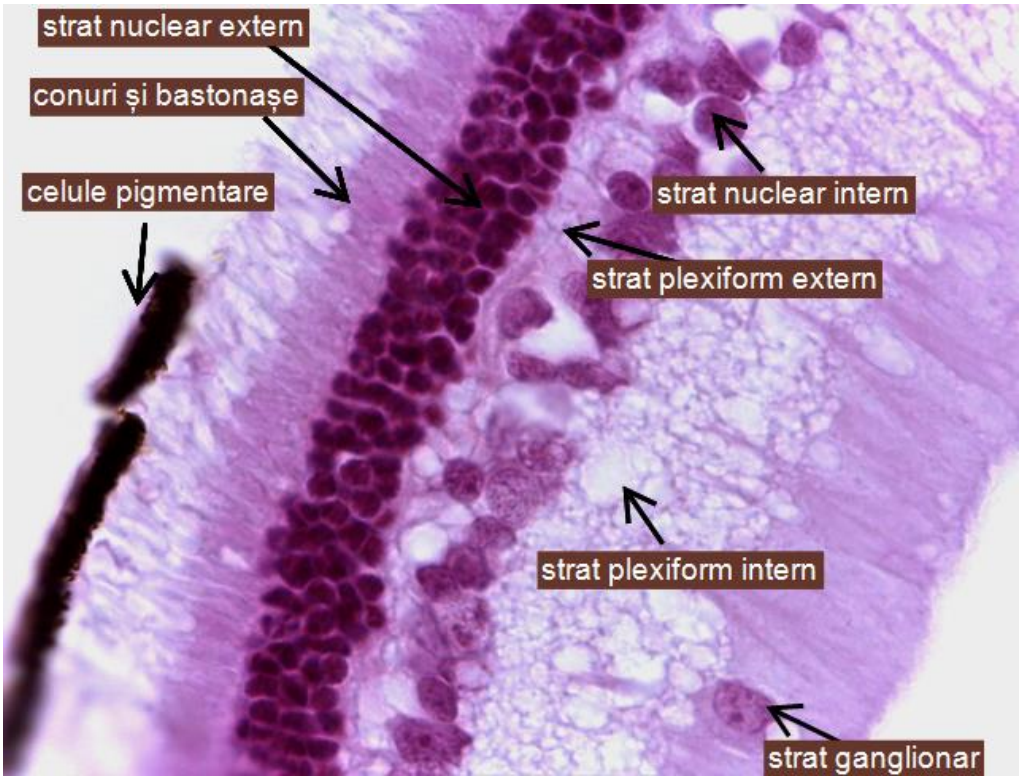



**Fig. 13.9 Retină. Ochi de iepure. Col HE x900**

***Conurile și bastonașele străbat limitanta externă***. Nucleul celulelor cu con se află în aprpopierea limitantei externe iar a celor cu bastonaș în centrul stratului nuclear extern. *Sintetic, procesul de transducţie a semnalului luminos implică interacţiunea luminii cu moleculele de rodopsină. Acestea iniţiază un potenţial de acţiune, care trece în interior de-a lungul dendritelor, în corpul celulei şi apoi la stratul neuronilor integratori*[5,13].

***Conurile au structura de bază similară bastonaşelor, dar diferă prin câteva detalii. Segmentul extern are forma unui con alungit****, ocupând 2/3 din lungimea bastonaşelor dar conţin un număr similar de discuri membranare aplatizate, netede.* ***Spaţiul dintre discuri este extracelular***. ***Discurile conţin pigmenţi vizuali similari rodopsinei.*** Corpul celulelor se continuă direct cu segmentul intern al conului. Proteinele sintetizate în segmentul intern sunt distribuite uniform la nivelul segmentului extern[5,6,7] (fig. 13.10).

***Celulele cu con conțin un anumit tip de fotopigment denumit iodopsină care este sensibil la lungimi de undă diferite ale radițiilor luminoase pentru culorile roșu, verde și albastru din spectrul vizibi***l[11,12].

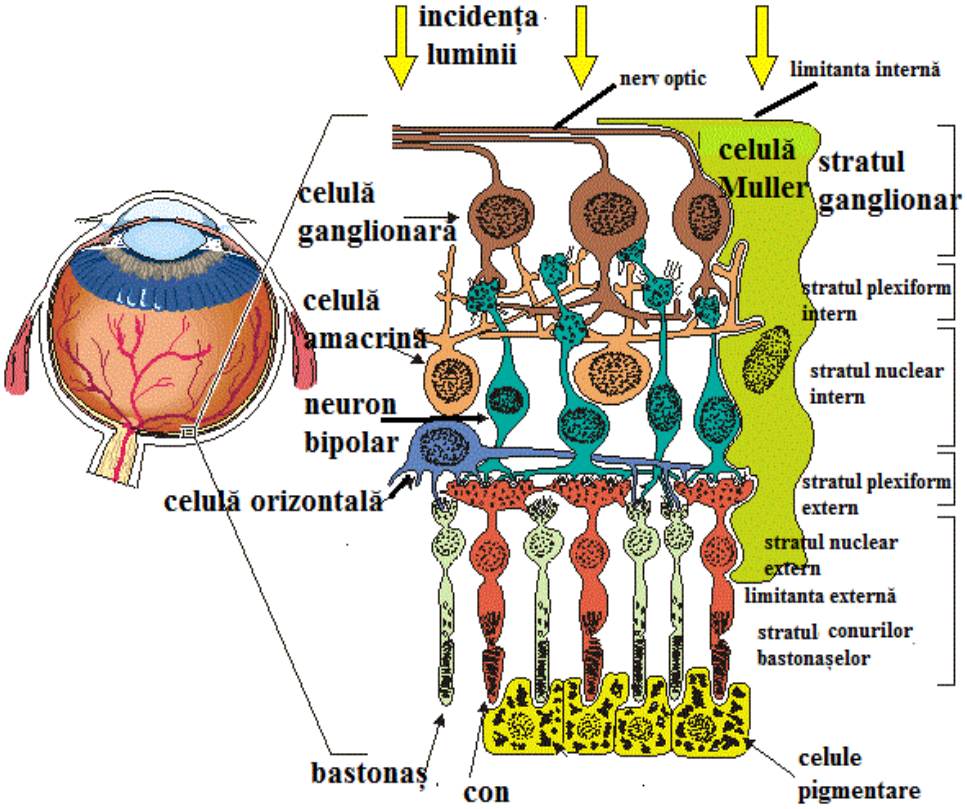



**Fig. 13.10 Structura histologică retinei[22].**

***Celulele Müller*** sunt asemănătoare nevrogliei SNC. ***Au numeroase procese citoplasmatice lungi care înconjoară uneori circular, neuronii retinei, umplând spaţiul interneuronal. Aceste celule constituie suport structural şi funcţional, putând media transferul metaboliţilor esenţiali cum ar fi glucoza la neuronii retinei[2,15]***.

***3. Membrana limitantă externă*** nu este o membrană adevărată ci reprezintă ***joncţiunea dintre celulele Müller şi corpurile celulelor fotoreceptoare[4, 9]***.

***4. Stratul nuclear extern este format din corpurile celulelor fotoreceptoare***. La om sunt 120 milioane celule cu bastonaş şi 6 milioane cu con[12,14]. ***Celulele cu con sunt în număr mare în macula şi mai ales în fovee unde sunt aproape în exclusivitate. Densitatea celulelor cu con şi bastonaş diminuează către periferia retinei. Celulele cu con din fovee, unde sunt în relaţie de 1/1 cu neuronii tractusului optic, dau discriminare vizuală maximă.*** Astfel fiecare celulă fotoreceptoare face sinapsă cu un neuron al tractusului optic şi în final fiecare fotoreceptor foveal este reprezentat individual la cortexul vizual. Funcţionarea acestor celule este corelată cu creşterea intensităţii luminii, fiind specializate pentru vederea diurnă[14,15].

***Foveea este o depresiune conică în retină, corespunzătoare unui punct în care axul vizual al corneei şi cristalinului se întâlnesc în retină*** *(fig. 13.11)*. Foveea retinei este modificată pentru a obţine sensibilitatea maximă a celulelor fotoreceptoare. ***În jurul foveei este*** *o zonă gălbuie ovoidă aplatizată* de aproximativ 1 mm numită ***macula lutea*** şi reprezintă o barieră joasă pentru celulele fotoreceptoare la lumina rămasă. ***Celulele cu bastonaş sunt specializate pentru vederea nocturnă, având 2-3 puncte fine de discriminare. Sunt prezente în retina periferică foveei***[2,4].

***5. Stratul plexiform extern este constituit din sinapsele realizate între axonii celulelor fotoreceptoare şi neuronii bipolari***.

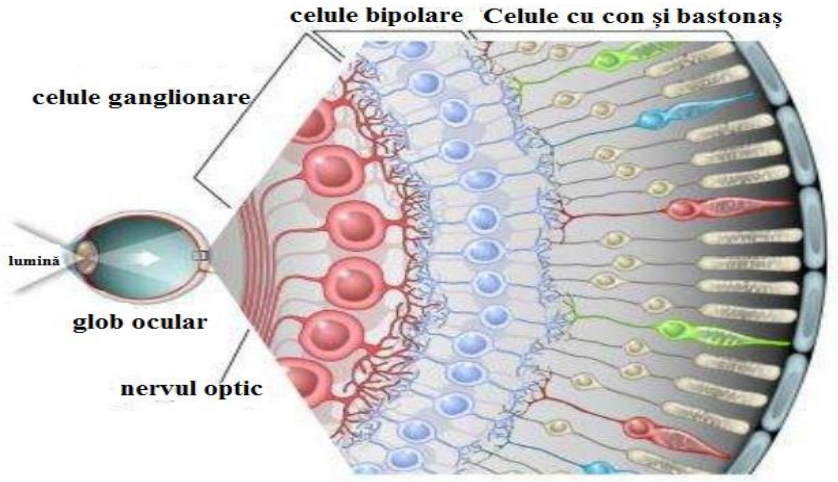



**Fig. 13.11 Structura retinei[23].**

***6. Stratul nuclear intern sau a neuronilor bipolari*** este format din: neuroni bipolari, celule orizontale, celule amacrine şi celule suport Müller. Neuronii bipolari sunt cei mai numeroşi neuroni de integrare, realizând legătura dintre una sau mai multe celule fotoreceptoare şi unul sau mai mulţi neuroni multipolari din stratul ganglionar. ***Celulele orizontale au prelungiri scurte, orizontale, iar una este mai lungă, ramificată terminal. Prelungirile orizontale realizează sinapse între conurile şi bastonaşele adiacente, iar cea mai lungă în stratul plexiform extern.*** Realizează sinapse şi cu dendritele neuronilor bipolari. *Celulele amacrine prezintă numeroase*

*dendrite care fac sinapsă cu neuronii bipolari, multipolari din stratul ganglionar, în stratul plexiform intern. Ocazional realizează sinapse feed-back cu celulele fotoreceptoare şi în stratul plexiform extern*[6,15].

***7. Stratul plexiform intern*** este format din ***sinapsel***e realizate de neuronii din ***stratul nuclear şi ai stratului ganglionar*** a tractusului optic.

8. ***Stratul ganglionar este format din neuroni multipolari aşezaţi pe un singur rând.***

***9. Nervul optic este constituit din totalitatea axonilor neuronilor din stratul ganglionar al retinei,*** care converg într-un punct medial al foveei, *papila optică sau discul optic*. Aceste fibre penetrează sclera direct, prin *lamina cribrosa* pentru a forma nervul optic. *Retina de deasupra discului optic este lipsită de celule fotoreceptoare şi structurează pata oarbă* [2,3].

***10. Limitanta internă este de fapt membrana bazală, pe care se sprijină celule amacrine. Aceasta fuzionează cu corpul vitros***.

*Lumina este absorbită* la nivelul conurilor și bastonașelor, *determină scindarea pigmenților vizuali în discurile membranoase (retinaldehidă de opsină)*, creșterea conductanței membranare pentru ionii de calciu și eliberarea acestora în spațiul intracelular al segmentului extern al celulei cu bastonaș. *Ionii de calciu vor determina scăderea permeabilității pentru ionii de sodiu care duc la hiperpolarizarea celulei. Canalele de sodiu închise vor iniția impulsuri electrice care se propagă către segmentul intern și prin joncțiunile de comunicare și la celulele adiacente. Intr-o etapă ulterioară are loc reconstituirea pigmentului vizual, ionii de calciu sunt transportați activ în interiorul discurilor*.

Astfel, *nu se produce o depolarizare ci o hiperpolarizare a celulelor cu con și bastonaș. Semnalul electric este transmis neuronilor bipolari, celulelor amacrine orizontale ca în final să ajungă la celulele ganglionare. Acestea vor genera potențiale de acțiune care prin nervul optic ajung la scoarța cerebrală pentru prelucrarea informațiilor vizuale*[6,7].

## 13.4 Conjunctiva

***Conjunctiva este formată dintr-o zonă care acoperă partea expusă la exterior a scleroticii şi o zonă pe suprafaţa internă a pleoapelor (cojunctiva palpebrală).*** Epiteliul mucoasei conjunctivale, pe suprafaţa externă a scleroticei este prismatic stratificat cu celule caliciforme şi melanocite în stratul bazal. Secretă mucus, care contribuie la protecţia stratului expus mediului extern, de la suprafaţa ochiului şi permite pleoapelor să se mişte liber deasupra globului ocular. Sub epiteliul conjunctival se află un ţesut conjunctiv vascularizat liber[14,15].

***Glandele lacrimale sunt responsabile de secreţia lacrimilor, care conţin enzime antibacteriene, lizozim şi electroliţi cu o concentraţie similară plasmei***.

***Histologic glandele lacrimale au structură lobulară fiind tubuloacinoase*** (fig.13.12). Acinii secretori sunt formaţi din celule tipice secretoare de proteine. Fiecare glandă este drenată de 20 sau mai multe canale mici, reunite într-un canal

comun, deschis în funcţie de glandă. ***Lacrimile sunt drenate ulterior de canalul nazolacrimal[6,9].***

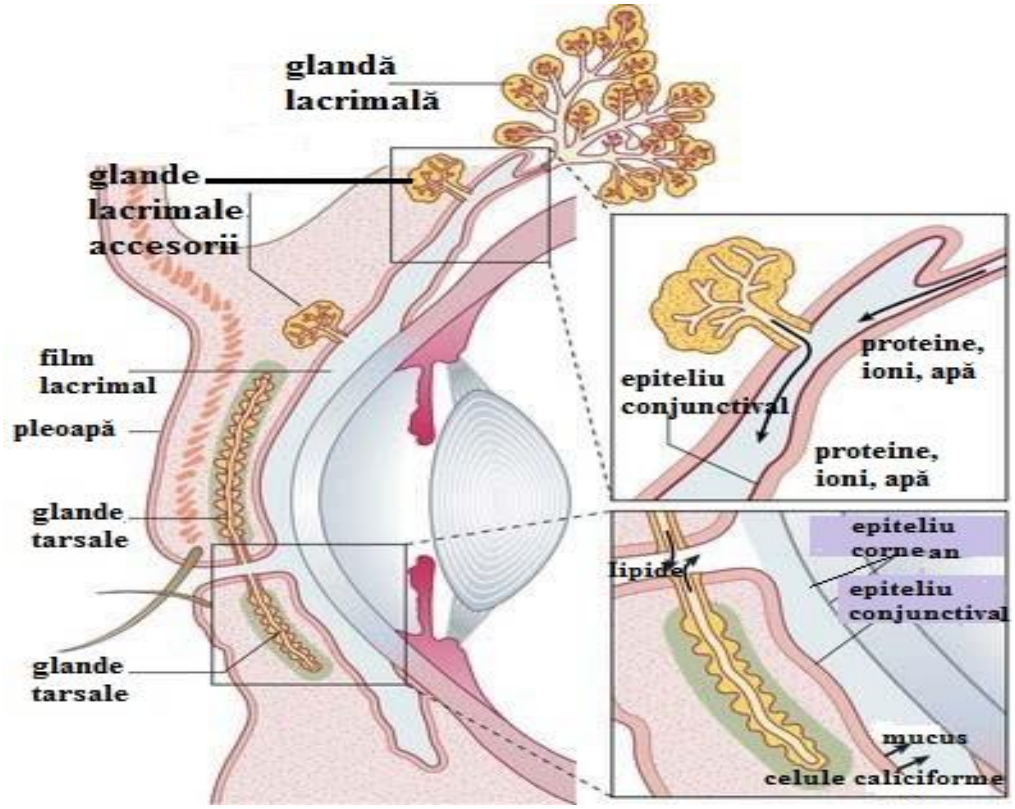



**Fig. 13.12 Topografia şi structura glandelor lacrimale[24].**

***Pleoapele*** sunt pliuri cutaneo-mucoase, formate dintr-un ţesut fibroelastic dens în partea inferioară. La exterior sunt acoperite de piele pliată, foarte subţire, iar pe faţa interioară sunt căptuşite de conjunctiva netedă. Pielea conţine foliculi piloşi cu păr fin[10,12].

***Muşchiul orbicular al ochiului*** este situat imediat sub plăcuţele tarsale şi este separat de acestea printr-un strat de ţesut conjunctiv, care la pleoapele superioare reprezintă o continuare a stratului aponevrotic al capului. În acest strat conjunctiv se află şi nervii senzoriali ai pleoapelor[10,12].

***În interiorul plăcuţelor tarsale se află şi 10-30 de glande Meibomius,*** orientate vertical. Acestea sunt glande sebacee modificate, de aspect lobular, străbătute de un canal colector central, în care se deschid numeroşi acini sebacei (fig. 13.13 ).

Sunt prezente de asemenea, la om, glande sebacee numite Zeiss şi glande sudoripare apocrine modificate, numite Moll. Glandele pleoapelor produc o secreţie grasă, care acoperă stratul de lacrimi, prevenind evaporarea acestora[14,15].

**Fig. 13.13 Pleoape de bovine. Glande Meibomius. Col HEA x40 (a); x200 (b)**

### 13.5 Analizatorul acustico-vestibular

Are două funcţii senzoriale, a auzului şi de menţinere a echilibrului. ***Structural urechea poate fi împărţită în externă, medie şi internă.*** Receptorii senzoriali acustico-vestibulari sunt situaţi într-o structură membranoasă localizată în urechea internă; urechea medie şi externă realizează recepţia, transmiterea şi amplificarea sunetelor[3,16].

#### 13.5.1 Urechea externă

Este responsabilă de ***recepţia sunetelor, sub forma undelor care ajung la membrana timpanică.*** Este constituită din conchie auriculară, structurată din cartilaj elastic modificat acoperit de piele, care se continuă în canalul auditiv extern. Cartilajul elastic structurează 1/3 din canalul auditiv extern; celelalte 2/3 interioare ale acestuia sunt situate în stânca osului temporal. ***Canalul este căptuşit de piele, care conţine fire fine de păr, glande sebacee şi sudoripare modificate apocrine, responsabile de secreţia cerumenului[2,3,4] (fig. 13.14).***

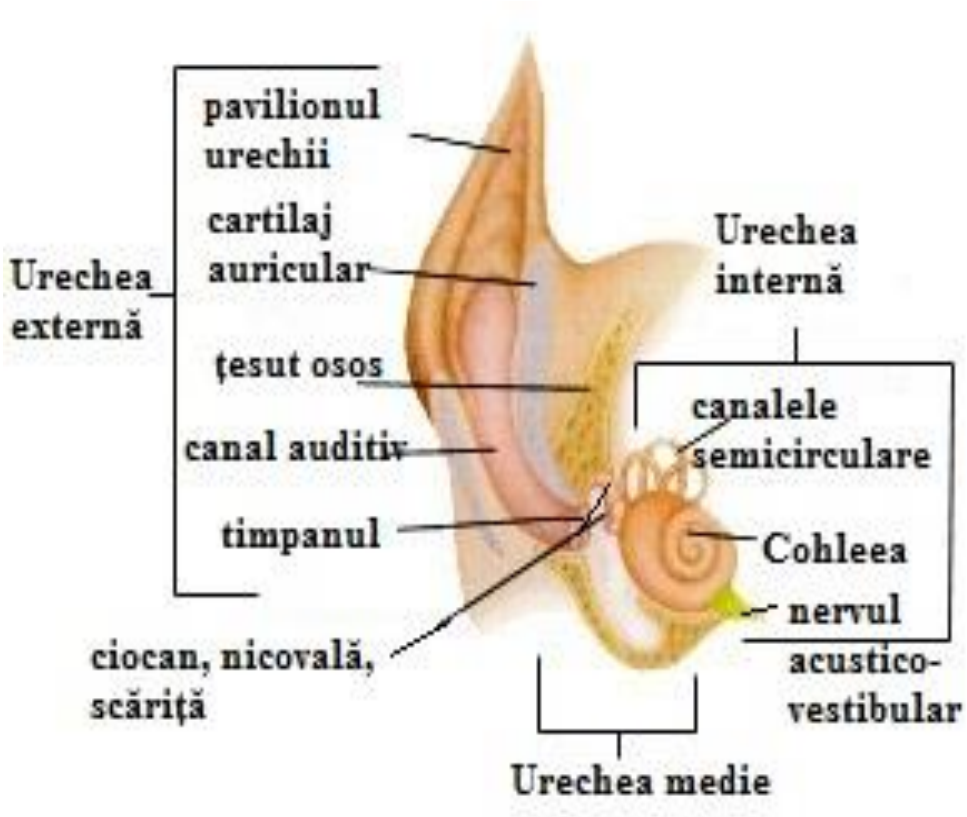



**Fig. 13.14 Organizarea analizatorului acustico-vestibular la câine [25].**

### 13.5.2 Urechea medie

***Urechea medie*** (fig. 13.15) este reprezentată de o cavitate plină cu aer, cavitatea timpanică, localizată în stânca temporalului şi ***separată de canalul auditiv extern prin membrana timpanică. Undele sonore ajunse la membrana timpanică sunt transformate în vibraţii mecanice, care sunt amplificate de 10 ori printr-un sistem de pârghii, format din trei oase mici (ciocănelul, nicovala şi scăriţa) şi transmise în cavitatea urechii interne, plină cu lichid[1,14].***

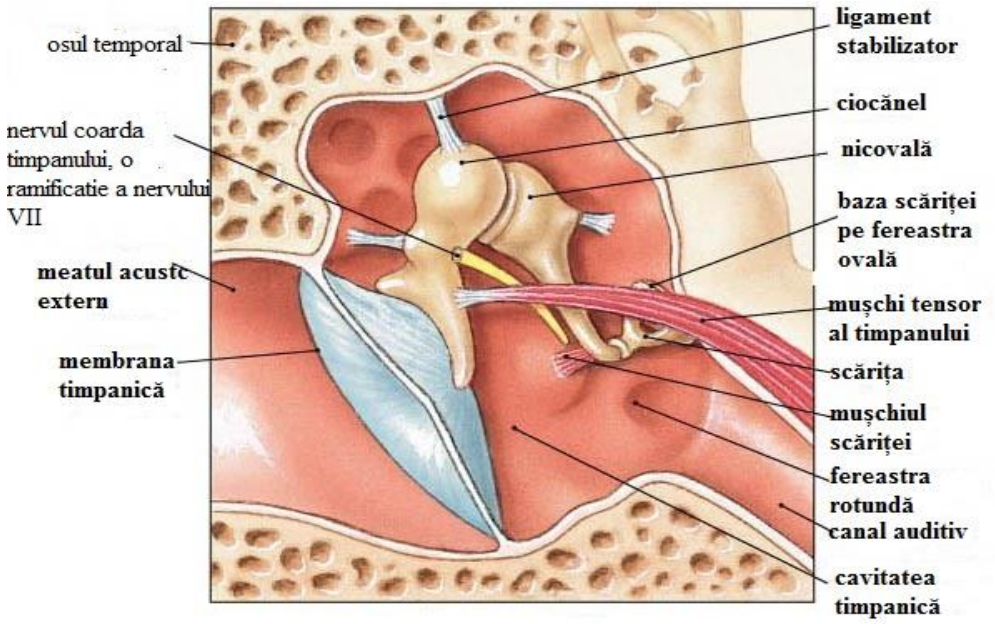



**Fig. 13.15 Organizarea urechii medii [26].**

***Timpanul*** este format din trei straturi: cuticular extern, intermediar fibros şi mucos interior. Stratul cuticular extern este format dintr-o piele foarte subire cu 10 rânduri celule în grosime, având stratul bazal aplatizat, lipsit de papile epidermice obişnuite. Dermul este subţire, conţine fibroblaste şi o reţea fină vasculară. Stratul intermediar fibros este constituit dintr-un strat extern de fibre, care radiază din centrul membranei către circumferinţă şi în interior un strat de fibre, dispus circular la periferie. Aceste fibre sunt de colagen, lungi, asociate cu elastice. Studiile recente arată că fibrele au o compoziţie unică, fiind special adaptate pentru funcţionarea membranei timpanice[5,6,15].

***Stratul mucos intern*** este constituit dintr-un epiteliu de tip respirator modificat, care căptuşeşte şi mucoasa urechii medii. Epiteliul mucoasei este format din celule cubice, lipsite de cili şi caliciforme. Lamina propria este subţire, cu o irigare sanguină separată de a dermului stratului cuticular. Acelaşi epiteliu modificat, acoperă

oscioarele, muşchii şi nervii din cavitatea urechii medii. Oscioarele sunt constituite din os compact, format prin osificare encondrală[2,6].

***Canalul auditiv Eustachio conectează cavitatea urechii medii cu nazofaringele.*** De la urechea medie, prima parte a tubului trece direct prin os; în rest trecerea către faringe este susţinută în două locuri prin ţesut cartilaginos şi în alte două prin ţesut fibros. Tubul este căptuşit de epiteliu pseudostratificat respirator, cu numeroase celule caliciforme către capătul faringian[2,3,9].

Oscioarele prezintă articulaţii sinoviale între ele. Ciocanul şi nicovala sunt articulate printr-un ligament subţire, pivot, ataşat de peretele cavităţii urechii medii. Aceasta comunică anterior cu nazofaringele, prin tubul auditiv (Eustachio), care permite egalizarea presiunii cu a mediului extern. *Posterior, cavitatea urechii medii comunică cu numeroase spaţii de aer ale părţii mastoide a osului temporal. Urechea medie a cavităţii mastoide este căptuşită de un epiteliu cubic sau pavimentos simplu*[4,5].

### 13.5.3 Urechea internă

Urechea internă este constituită dintr-un labirint osos şi unul membranos. ***Labirintul membranos este plin cu lichid comunicant, numit endolimfă*** şi ia naştere din spaţiul subdural, de la baza creierului. ***Labirintul membranos este separat de cel osos printr-un spaţiu plin cu lichid numit perilimfă***. *Spaţiul perimembranos este conectat cu cel subarahnoidian şi este traversat de fibre delicate, căptuşite de epiteliu pavimentos. Compoziţia chimică a perilimfei este similară cu a lichidului cefalorahidian*[6].

***Labirintul osos*** este format din **vestibul, trei canale semicirculare şi cohleea.** ***Vestibulul, spaţiul central al labirintului osos, dă naştere posterior la trei canale semicirculare şi anterior cohleei.*** În vestibul, labirintul membranos realizează două compartimente numite ***utriculă şi saculă***, conectate printr-un canal scurt sub formă de Y, de la care porneşte canalul endolimfatic[9,10].

***Pereţii utriculei şi saculei conţin fiecare câte o arie specializată a receptorilor senzoriali, numită maculă*** *(fig. 13.16)*. De la aceasta axonii formează nervul vestibular pentru menţinerea echilibrului. *Lateral, vestibulul este separat de cavitatea urechii medii, printr-un os plat subţire, conţinând două ferestre: una ovală şi alta rotundă*. ***Fereastra ovală este închisă prin baza scăriţei*** *şi este înconjurată de ligamentul anular*. ***Vibraţiile sunt transmise de la membrana timpanică, prin lanţul de oscioare, la perilimfă.*** *Fereastra rotundă este închisă printr-o membrană similară celei timpanice, descrisă uneori ca membrană timpanică secundară. Aceasta permite vibraţiilor care trec la receptorii pentru sunete, să fie disipate*[9,13,14].

*Canalele semicirculare se desprind din vestibul, posterior, câte două, fiind dispuse vertical, în unghi drept şi plan orizontal.* Utricula se continuă cu canalele semicirculare, fiind plină cu endolimfă. **Capătul fiecărui canal semicircular membranos are o arie dilatată, numită ampulă**. *În fiecare ampulă sunt situate creste* ***ampulare, prevăzute cu receptori senzoriali****, ai căror axoni converg în nervul*

*vestibular. Receptorii maculelor utriculare şi saculare formează aferenţele senzoriale pentru* ***menţinerea echilibrului static şi dinamic*** [3,5].

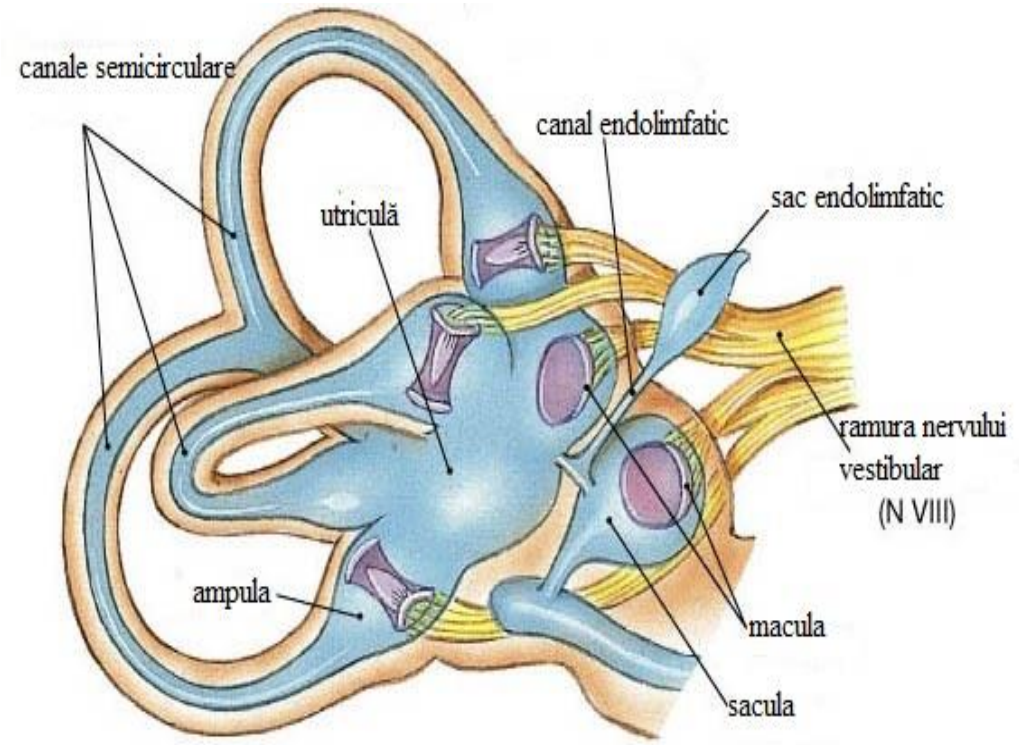



**Fig. 13.16 Organizarea analizatorului acustico-vestibular [27].**

### 13.5.4 Receptorii vestibulari

***Sunt reprezentaţi de macula utriculară şi saculară, specializări neuroepiteliale formate din celule de susţinere şi senzoriale sau receptoare***.

*Celulele de susţinere sunt prismatice înalte, cu baza largă pentru a susţine pe cele senzoriale, iar apical sunt efilate, cu joncţiuni strânse între ele. Nucleii sunt mici şi localizaţi la bază*.

***Celulele senzoriale sunt de tip I şi II, cilindrice, cu 40-70 stereocili progresiv mai lungi şi un chinocil lung, situat periferic***. ***Aceşti cili pătrund într-un strat gelatinos care conţine otolite (granule de carbonat de calciu) numit membrană otolitică***[3,9] (fig.13.17; 13.18).

Stimulii pentru receptorii otolitici sunt reprezentaţi de:

*-înclinările anterioare, posterioare sau laterale ale capului;*

*-creşterea respectiv încetinirea vitezei de deplasare în linie dreaptă. În momentul modificării poziţiei capului sau a vitezei de deplasare, otolitele acţionează mecanic asupra cililor celulelor din macule şi determină excitarea acestora*.

***La baza celulelor senzoriale se află dendritele neuronilor ganglionului vestibular, care realizează sinapse cu acestea***. Sunt prezente şi terminaţii eferente care provin de la nucleii vestibular medial şi lateral. Ajunse la celulele receptoare ele acţionează asupra fibrelor menţionate anterior, postsinaptic la nivelul celulelor tip I şi direct sau presinaptic pe cele de tip II[9.10].

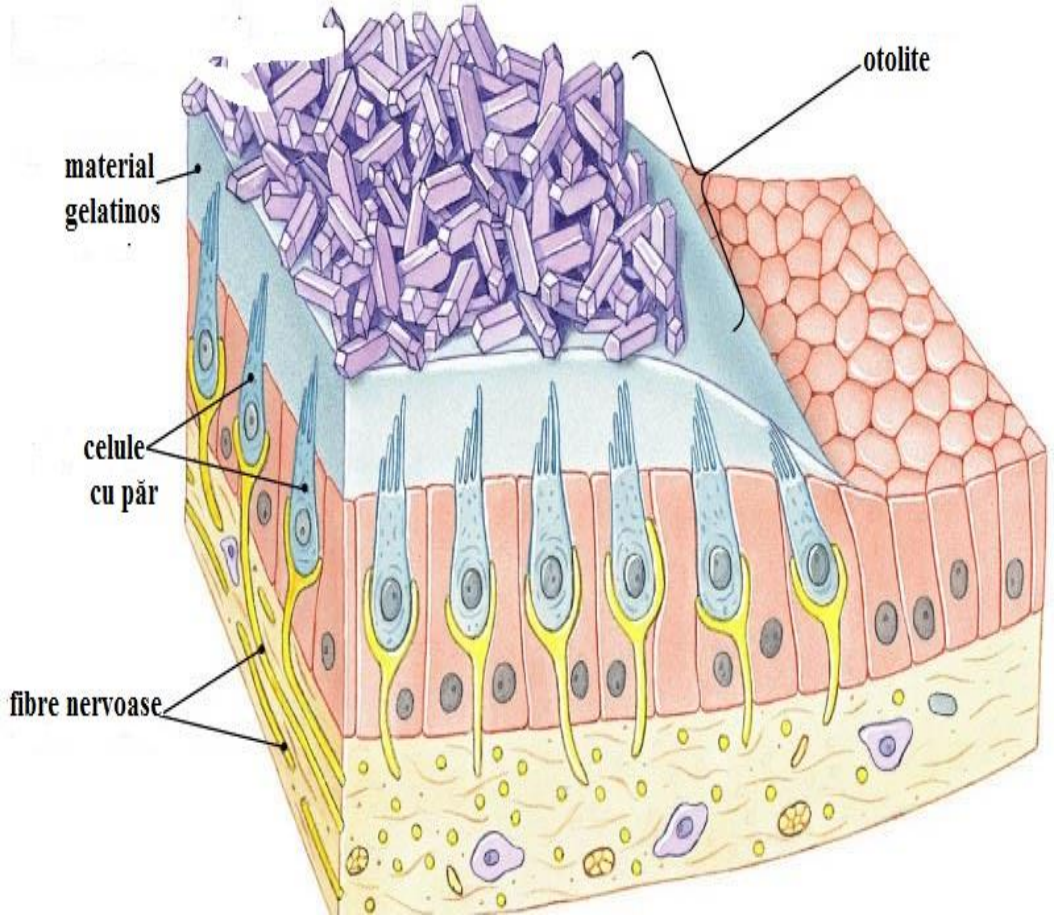



**Fig. 13.17 Structura maculei utriculare/saculare [28].**

***Organele receptoare ale canalelor semicirculare pornesc de la vestibulul urechii interne.*** Fiecare conţine un canal semicircular membranos care se deschide la ambele capete în utriculă. La unul din capetele fiecărui canal este o porţiune dilatată, ampulă, care conţine un organ receptor numit ***cristă ampulară***[9,10].

Fiecare cristă ampulară este o structură epitelială alungită, situată la o protuberanță a ţesutului suport, care porneşte de la peretele membranos al ampulei şi este orientat în unghi drept în direcţia curgerii endolimfei, în canalele semicirculare (fig 13.19; 13.20). ***Structural, cristele ampulare prezintă mai multe asemănări cu macula utriculară şi saculară. Celulele cu peri sunt tot de două două tipuri, celule tip I şi tip II[14,16].***

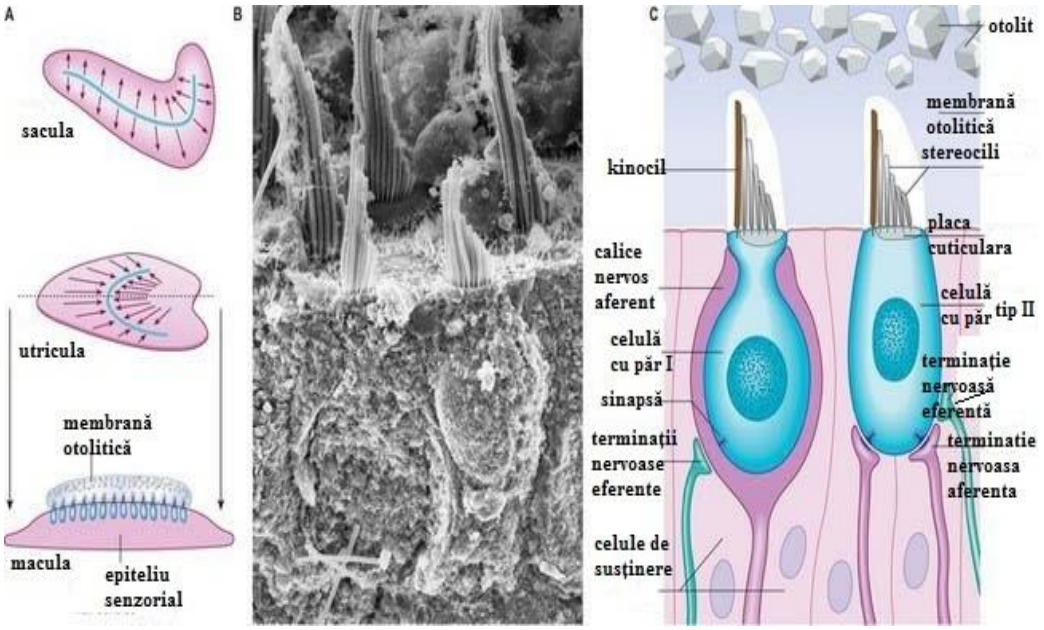
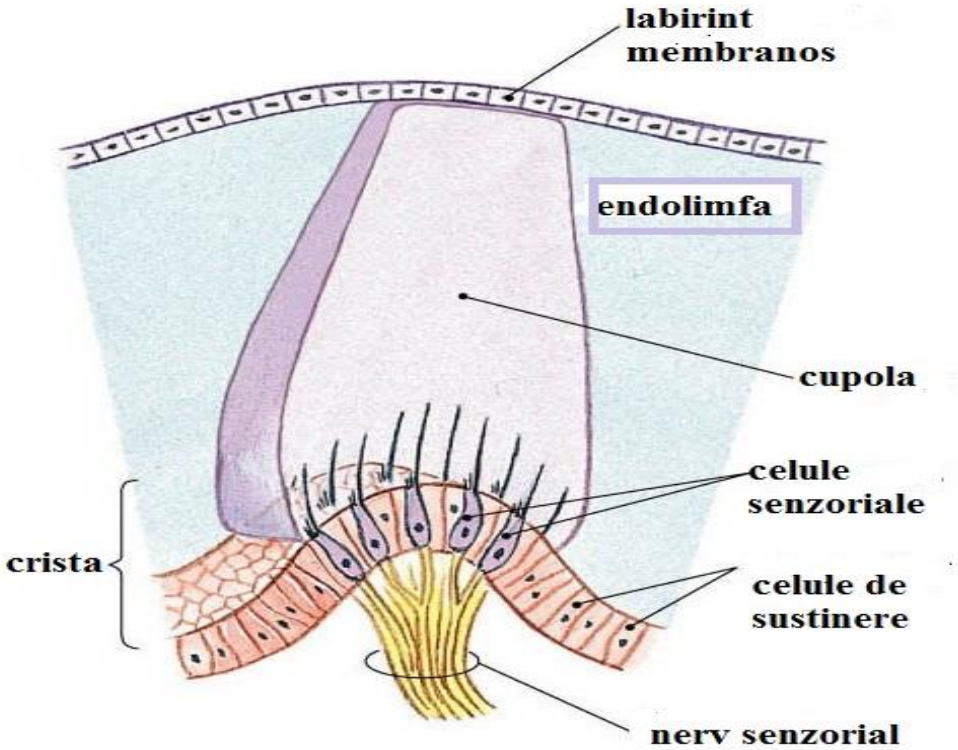



**Fig. 13. 19; 13.20 Celulele senzoriale ale aparatului vestibular [29].**




**13.20 Organizarea cristei ampulare [30]**

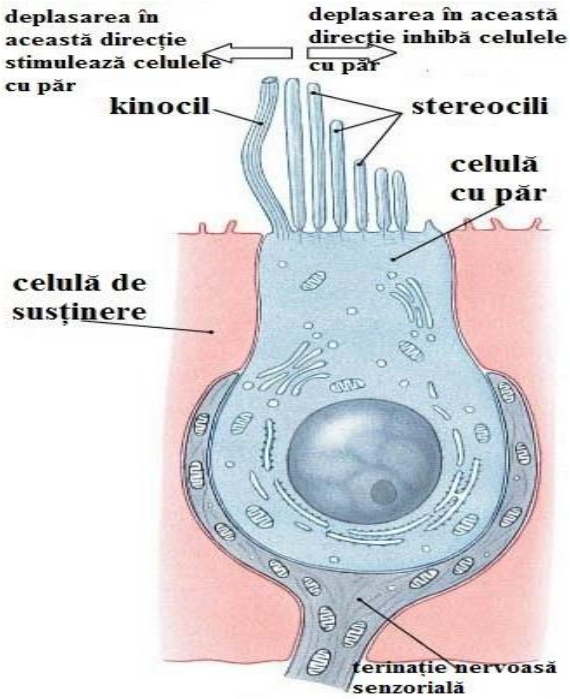



**Fig. 13.21 Funcționarea celulei senzoriale** [31]

### Funcţionarea cristelor ampulare

*Creșterea sau reducerea vitezei în timpul unei mișcări circulare (accelerarea sau decelerarea angulară) produce deplasarea endolimfei din canalele semicirculare datorită inerției motorii a acesteia. Aceste modificări determină deplasarea cupulei situată deasupra crestei ampulare, care antrenează îndoirea stereocililor celulelor senzoriale. Astfel s-a constatat că deplasarea cupolei în direcția chinocilului determină excitarea receptorilor vestibulari, care vor genera potențiale de acțiune transmise de-a lungul fibrelor nervoase vestibulare*. Prin deplasarea capului în sensul opus chinocilului este inhibată activitatea neuronală. Odată cu revenirea la mișcarea liniară, cupula revine la poziția normală, iar excitarea sau inhibarea neuronilor încetează[2,9,16].

*Deplasarea endolimfei produsă în timpul modificării poziției corpului stimulează zonele senzoriale ale canalelor semicirculare.* ***Maculele utriculară și saculară sunt stimulate de acceleraţia liniară*** (fig. 13.22). ***Astfel, în timpul modificării poziției capului otoliții sunt dislocați din membrana gelatinoasă. Dislocarea otoliților este transmisă celulelor auditive subiacente prin intermediul membranei otolitice gelatinoase. Stereocilii celulelor auditive se deformează și generează potențiale de acțiune care vor fi transmise prin ramura nervului vestibular la nivelul sistemului nervos. Maculele recepționează astfel informații legate de mișcările corpului, orientarea în spațiu și asigură menținerea echilibrului*[15,16]*.***

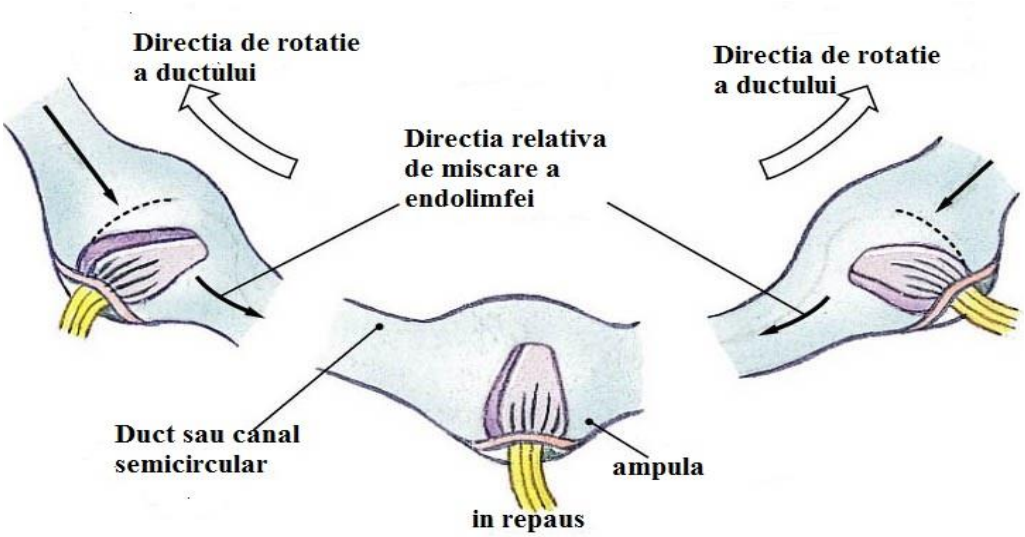



**Fig. 13.22 Funcționarea cristelor ampulare [32].**

### 13.5.5 Analizatorul auditiv

***Cohleea*** este un spaţiu conic, sub formă de spirală (asemănătoare cochiliei de melc), situată în osul temporal, extinsă anterior vestibulului. ***Componenta membranoasă a cohleei porneşte de la sacul şi se termină orb, ataşată de apexul spaţiului osos. Canalul membranos, triunghiular pe secţiune, trece şi se ataşează de peretele osos al cohleei, astfel încât împarte spaţiul osos în 3 compartimente spiralate.***

***Compartimentul central, scala medie***, este triunghiular, cu vârful ataşat de spiculii osului spiralat, numit şi *lama osoasă spirală*. Aproape de marginea liberă a lamei spirale osoase este o masă groasă de ţesut *numită limbus spiral (fig.13.23**). Baza scalei medii este groasă şi ataşată la peretele extern al cohleei şi reprezintă acea parte a labirintului membranos, extins în cohlee de la sacul. Scala media este plină cu endolimfă[13,16].***

Aproape de scala media este scala vestibulară, originară din apropierea vestibulului respectiv a ferestrei ovale; ***vibraţiile sunt conduse către apexul cohleei prin perilimfa scalei vestibulare. Sub scala vestibulară se află scala timpanică, terminată la membrana timpanică secundară, acoperind fereastra rotundă, de la care preia vibraţiile. Membrana care separă scala medie de scala timpanică se numeşte membrană bazilară.*** *Pe ea se sprijină organul Corti, care conţine celule receptoare auditive.* Membrana bazilară este formată din ţesut fibros. Axial este ataşată de lamina osoasă spirală şi lateral de ligamentul spiral, formaţiune groasă a endoteliului peretelui lateral al canalului cohlear. *În grosimea peretelui exterior al scalei media este un ţesut conjunctiv foarte vascularizat şi căptuşit de un epiteliu stratificat. Această*

*zonă, numită şi stria vascularis este responsabilă de menţinerea compoziţiei ionice a endolimfei* [2,15,16].

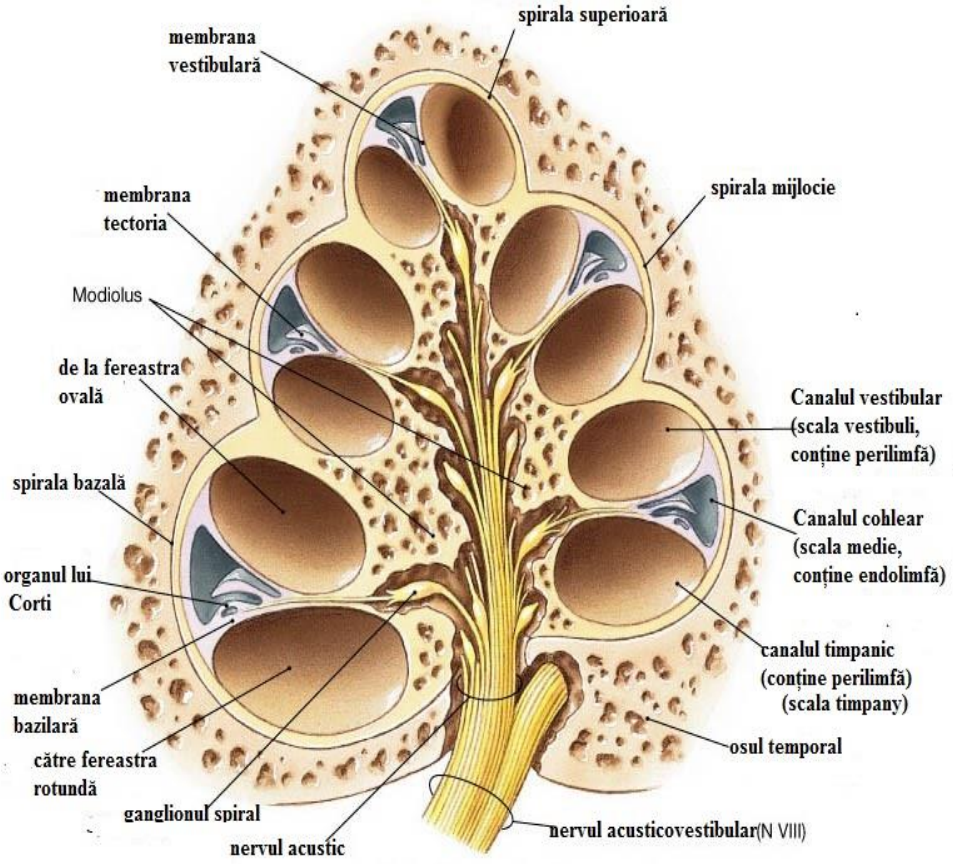



**Fig. 13.23 Organizarea anlizatorului auditiv** [33].

*Membrana dintre scala media şi scala vestibulară, numită membrana vestibulară Reissner* este constituită din ţesut fibros foarte delicat, căptuşit şi acoperit de epiteliu pavimentos simplu. *Scala vestibulară şi scala timpanică sunt căptuşite de epiteliu pavimentos simplu nespecializat, de origine mezodermică*[6,14].

***La baza lamei spirale se află corpii neuronilor senzoriali bipolari, care structurează ganglionul Corti. Axonii acestora formează componenta auditivă a nervului acustico-vestibular, din perechea a VIII-a de nervi cranieni***[11,13].

***Organul Corti*** este situat în scala medie, ***sprijinit pe membrana bazilară***. Este o structură epitelială specializată, prevăzută cu ***celule receptoare care transformă energia mecanică sosită sub formă de vibraţii în energie eletrochimică, respectiv influx nervos***[5,16].

***Organul Corti este constituit din două tipuri de celule: senzoriale şi de susţinere. Celulele de susţinere sunt de două feluri: celule pilierilor extern şi intern şi celule falangeale interne şi externe*** (fig.24). Celulele pilierilor delimitează în centrul organului ***tunelul Corti, de formă triunghiulară*** asemănător unui clopot (fig.13.25). Corpii celulelor piliere se leagă în

unghi ascuţit de membrana bazilară. ***Lateral pilierului intern se află celule falangeale interioare, pe care se sprijină celule senzoriale interioare[8,16].***

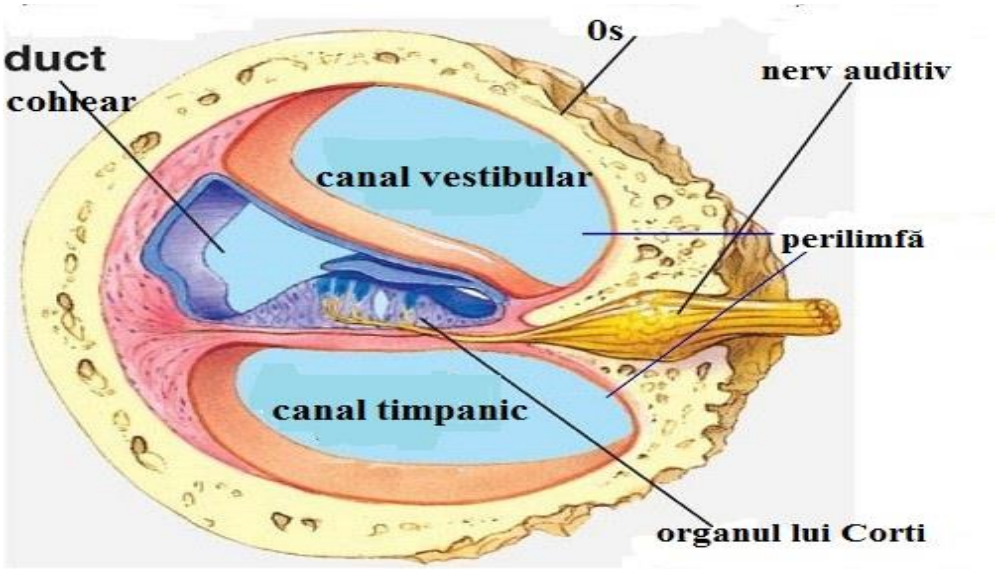



**Fig. 13.24 Organizarea melcului [34].**

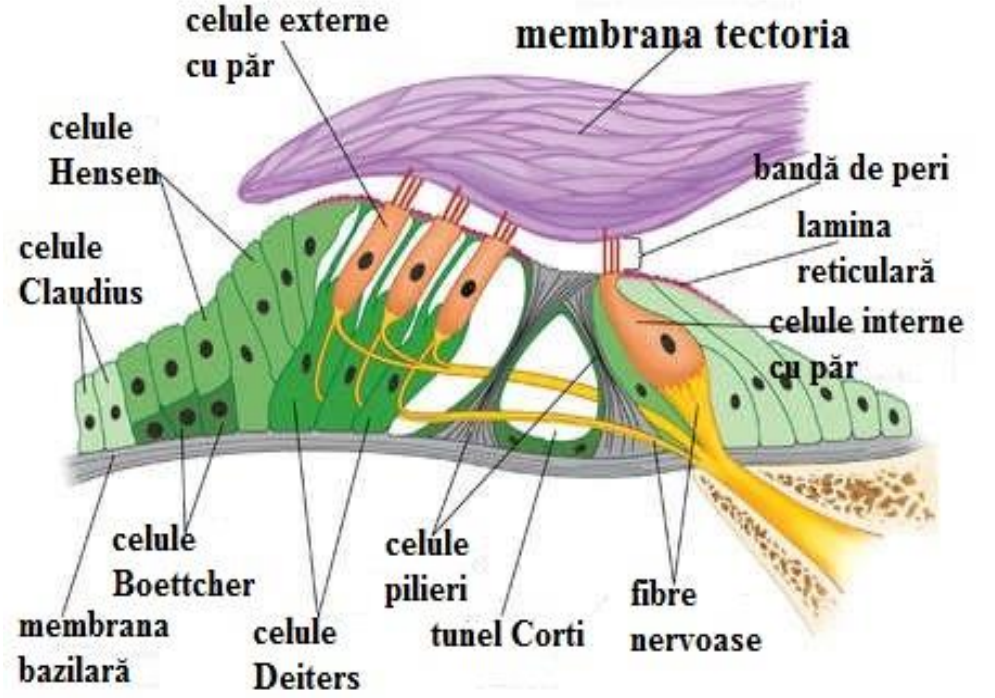



**Fig. 13. 25 Organizarea Organului Corti [35].**

Celulele de susținere care formează pilierii lui Corti sunt foarte bogate în microtubuli, care le conferă inflexibilitate structurală caracteristică. Tunelul lui Corti are un rol important în transducția semnalelor acustice[6].

***Dincolo de pilierul extern se află celulele falangeale, dispuse pe trei rânduri, care susţin acelaşi număr de rânduri de celule senzoriale externe. Celulele falangeale prezintă expansiuni citoplasmatice bazale care se extind printre microtubuli şi în jurul celulelor senzoriale, până la suprafaţă. Celulele senzoriale se mai numesc celule cu păr, deoarece prezintă la polul apical numeroşi sterocili foarte lungi, care sunt infiltraţi în membrana tectoria[8,9].***

Ganglionul Corti conţine neuroni bipolari senzoriali de ordinul I. Axonii acestora trec pe la baza celulelor de susţinere, traversând tunelul Corti. ***Dendritele neuronilor bipolari realizează sinapse cu celule senzoriale.***

**Funcţionarea organului Corti**

***Undele sonore lovesc membrana timpanică. Aceasta determină vibrarea oscioarelor auditive***. Urechea medie prezintă doi mușchi striați: tensor al timpanului (inserat la nivelul timpanului) și al scăriței (inserat la nivelul scăriței). Sunetele puternice pot determina contractura reflexă a acestor mușchi (mecanism de apărare) care previne lezarea urechii interne[6].

***Undele sonore captate de pavilionul urechii ajung la timpan, de unde sunt transmise prin ciocan şi nicovală la scăriţă. Baza scăriţei, care este legată de membrana ovală conduce vibraţiile în perilimfa vestibulului din urechea internă şi de aici în scala vestibulară a cohleei. Vibraţiile influenţează membrana bazilară, ajung în perilimfa de la scala timpanică şi sunt disipate la membrana timpanică secundară deasupra ferestrei rotunde[5,11].***

Membrana bazilară este subţire la baza cohleei şi mai groasă spre apex. ***Se pare că fiecare punct al spiralei este sensibilizat de o anumită frecvenţă a undelor. Frecvenţa cea mai ridicată (11 octave) sensibilizează baza cohleei şi scăderea progresivă este percepută în lungul spiralei către apex.*** Pentru orice sunet cu o frecvenţă dată, numai un punct specific al membranei bazilare a organului vibrează şi activează celulele senzoriale pentru a iniţia impulsurile nervoase aferente, care ajung la cortexul auditiv al creierului[15,16].

Undele sonore sunt longitudinale și au faze de comprimare și rarefiere. În prima fază, de comprimare, scărița se deplasează către urechea internă. Întrucât lichidele urechii interne (perilimfa și endolimfa) sunt incompresabile, gradientul presional este transmis de-a lungul membranelor vestibulară și bazilară, determinând deformarea acestora în direcție caudală cu comprimarea în final a rampei timpanice. Gradientul de presiune determină proeminența membranei ferestrei rotunde în interiorul urechii medii, ceea ce conduce la scăderea presiunii din urechea internă. Deoarece porțiunile apicale ale pilierilor Corti formează un pivot, deformarea caudală a membranei bazilare determină îndoirea laterală a stereocililor celulelor auditive sub greutatea membranei tectoria. Vârfurile stereocililor sunt deformate către stria vasculară și în direcția opusă corpusculului bazal[6,16].

In faza de rarefiere a undelor sonore, scărița se deplasează către urechea externă, membrana bazilară se deplasează în sens ascendent către rampa vestibulară iar stereocilii celulelor auditive sunt îndoiți către stria vasculară și corpusculul bazal. Această aranjare declanșează potențiale care depolarizează celulele auditive și conduc la eliberarea unui neurotransmițător. Acesta generează potențiale de acțiune la nivelul neuronilor bipolari din ganglionul spinal[6,16].

**BIBLIOGRAFIE**


**1.Aughey E, Frye F 2001**. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates.* Iowa State University Press, Ames

**2.** . **Bacha JW, Bacha M Linda,** 2003, *Atlas Colorido de Histologia veterinaria*, Ed. Roca LTDA, Sao Paolo, Brazil

**3. Banks WJ, 1993,** *Applied Veterinary Histology*. 3-rd ed., Mosby Year Book, St Louis

**4.Caceci Th. -2015**. Electronic textbooks. Doctor C's On Line Histology. http://www.doctorc.net/

**5. Eroschenko VP, 2008**. *Atlas of Histology with functional correlations*/ 10th edition. Lippincot Williams and Wilkins

**6. Junqueira L, Carneiro J,** 2008, *Basic Histology*. Eleventh edition. Ed. Guanabara Koogan S.A Rio de Janeiro, Brazil

***7. Kolb Helga,* 2003**. *How the Retina Works*, American Scientists, 91, 28-35.

*8.* **Housley GD, Marcotti W, Navaratnam D & Yamoah EN**, 2006. *Hair cells – beyond the transducer*. J Membr Biol 209, 89–118.

***9*** **Krause WJ, 2005**. *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*, Univ. Missouri, www.missouri.edu/~pathwjk

**10. Kuchnel W, 2003** *Color Atlas of Cytology and Microscopic Anatomy*. Thieme Stuttgart –New York

**11. Pavel Geta, -2014**. Fiziologie: Comunicare, integrare si control in Fiziologie, Editia a II-a, Ed."Ion Ionescu de la Brad", Iasi, ISBN 978-973-147-152-5

**12 Ross MH, Wojciech P-2016**. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 7th edition, Ed. Wolters Kluver USA

**13. Saladin KS, 2012**. *Anatomy Physiology: The Unity of Form and Function*. Ed. McGraw Hill, USA

**14. Solcan Carmen, 2011,** *Histologie*, Ed. Performantica, Iași

**15. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW,** 2006, *Wheter's Functional Histology:A Text and Colour Atlas*. Ed. Elsevier.

16.http://www.britannica.com/EBchecked/topic/175622/human-ear/65064/Detection-of-linear-acceleration-static-equilibrium?anchor=ref532026

17. https://www.slideshare.net/sonnareach168/11eye

18. https://www.slideshare.net/mukeshdhital5/eye-ball-seminar

19. https://ro.pinterest.com/explore/orbit-anatomy/

20. http://library.med.utah.edu/WebPath/HISTHTML/NORMAL/NORM108.html

21. https://www.slideshare.net/sonnareach168/11eye

22. http://azretina.sites.arizona.edu/content/amacrine-cells-light-adaptation-0

23. https://www.slideshare.net/mukeshdhital5/eye-ball-seminar

24. https://basicmedicalkey.com/the-orbit-and-accessory-visual-apparatus/

25 http://www.bpcah.com/services/special-health-programs/ear-nose-throat/

26.http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%205/special_senses%20Spring%202007%20with%20figures.htm

27.http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%205/special_senses%20Spring%202007%20with%20figures.htm

28http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%205/special_senses%20Spring%202007%20with%20figures.htm

29. http://www.dentisty.org/biol-2305-peripheral-nervous-system-afferent-division-part-ii.html

30. https://basicmedicalkey.com/inner-ear/
31.http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%205/special_senses%20Spring%202007%20with%20figures.htm
32.http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%205/special_senses%20Spring%202007%20with%20figures.htm
33. http://humandiagram.info/the-cochlea-diagram/
34. http://biologicalexceptions.blogspot.ro/2011_09_01_archive.html
35 http://www.neuroreille.com/promenade/english/cochlea/fcochlea.htm
36. http://www.neuroreille.com/promenade/english/cochlea/fcochlea.htm

**Consilier editorial: Vasile VINTU**
**Tehnoredactor: Carmen SOLCAN**
**Corector: Gheorghe Solcan**

**Bun de tipar: 25.03.2018**
**Apărut: aprilie 2018**
**Editura**: "Ion Ionescu de la Brad"
Aleea M. Sadoveanu 3, Iaşi, 700490
E-mail: editura@uaiasi.ro

**ISBN 978-973-285-0**